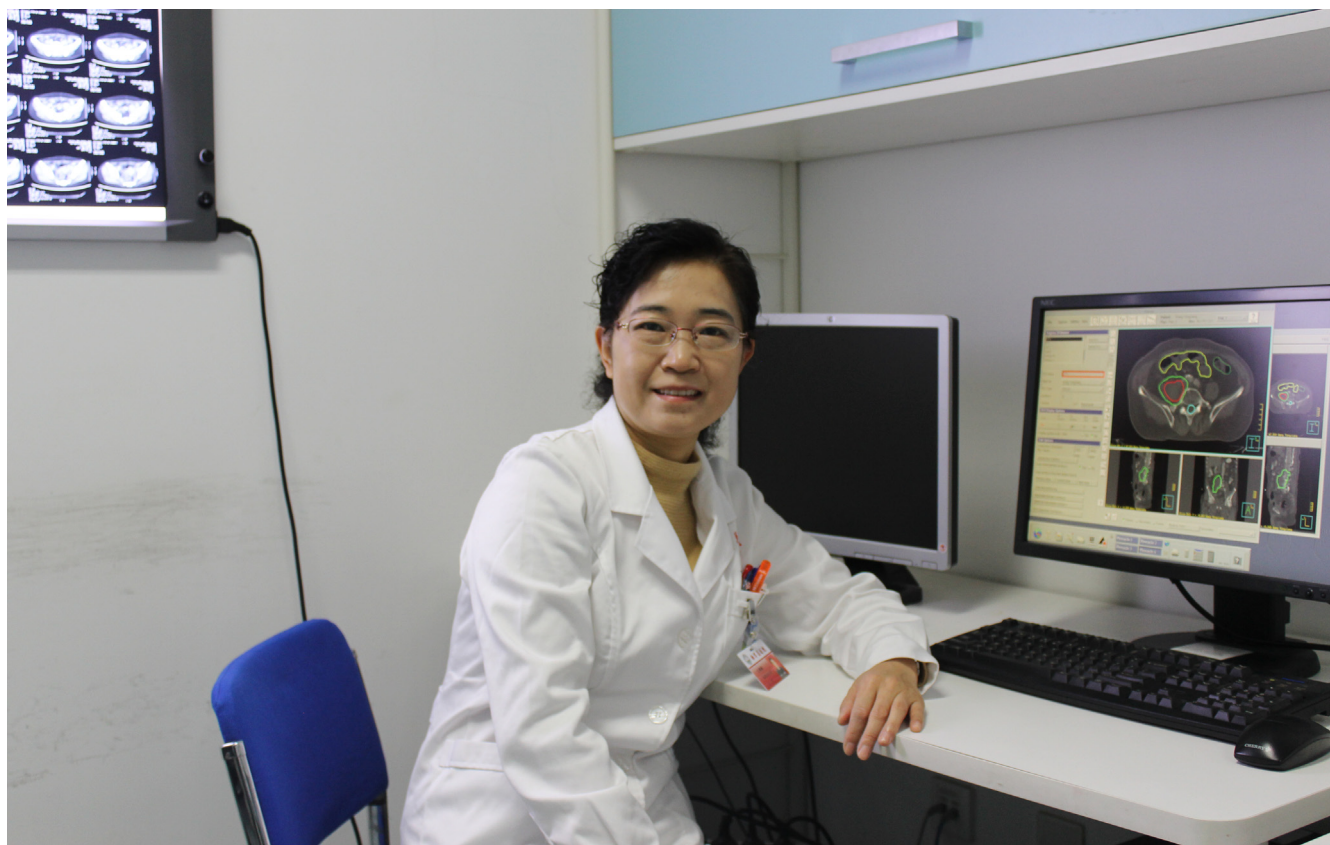


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2016 年 12 月 8 日 第 24 卷 第 34 期 (Volume 24 Number 34)**



**34/2016**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

## 主编

程英升教授  
党双锁教授  
江学良教授  
刘连新教授  
刘占举教授  
吕宾教授  
马大烈教授  
王俊平教授  
王小众教授  
姚登福教授  
张宗明教授

## 编委

消化内科学  
白爱平副教授  
白岚教授  
柏愚副教授  
蔡全才副教授  
柴宁莉主任医师  
常丽丽主任医师  
陈国忠主任医师  
陈洪副教授  
陈明锴教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授

## 陈源副教授

程斌教授  
池肇春教授  
迟宝荣教授  
迟雁副教授  
褚传莲副教授  
崔立红教授  
戴菲主任医师  
丁浩主治医师  
丁士刚教授  
丁雯瑾主治医师  
丁震教授  
董蕾教授  
董卫国教授  
董雅菊教授  
杜奕奇教授  
段志军教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授  
范一宏主任医师  
冯百岁教授  
冯志杰教授  
傅春彬副教授  
甘华田教授  
高凌副教授  
戈之铮教授  
关晓辉主任医师  
郭津生主任医师  
郭晓钟教授  
韩双印主任医师  
韩英教授  
郝建宇教授  
郝丽萍副教授  
郝微微教授  
郝英霞主任医师  
何继满教授  
黄杰安主任医师  
黄晓东主任医师

## 黄颖秋教授

黄缘教授  
黄志刚副教授  
霍丽娟主任医师  
季光教授  
季国忠教授  
贾国葆副教授  
贾林教授  
菅向东主任医师  
江米足教授  
姜春萌教授  
姜慧卿教授  
姜相君主任医师  
蒋波涛副主任医师  
蒋益主任医师  
金博教授  
金海燕教授  
蓝宇教授  
李淑德教授  
李瑜元教授  
梁洁副教授  
林军教授  
林琳教授  
林志辉教授  
刘爱群副主任医师  
刘冰熔教授  
刘德良教授  
刘凤斌教授  
刘改芳主任医师  
刘海峰主任医师  
刘鹏飞主任医师  
刘平教授  
刘文天教授  
龙云主治医师  
芦永福副教授  
吕农华教授  
吕小平教授  
罗和生教授

## 罗素霞主任医师

马红主任医师  
马欣主任医师  
毛恩强教授  
毛高平教授  
毛华教授  
孟庆华教授  
孟祥军主任医师  
缪应雷主任医师  
宁守斌主任医师  
牛春燕教授  
欧希龙副教授  
潘秀珍教授  
潘阳林副教授  
钦丹萍教授  
曲宝戈主任医师  
任粉玉教授  
沙杰副主任医师  
邵先玉主任医师  
沈琳副教授  
沈薇教授  
沈卫东副主任医师  
施瑞华教授  
石定主任医师  
石振东副主任医师  
时永全教授  
宋军副教授  
孙自勤教授  
汤绍辉教授  
唐世刚教授  
唐映梅副主任医师  
田德安教授  
田宇彬教授  
虞必光教授  
宛新建教授  
汪安江副主任医师  
汪余勤副主任医师  
王承党教授

## 王江滨教授

王良静主任医师  
王蓉主任医师  
王甦副教授  
王蔚虹教授  
王晓娣主任医师  
王志荣教授  
王忠莉主任医师  
吴晓玲副主任医师  
夏金荣副教授  
夏时海教授  
向晓星主任医师  
谢会忠教授  
辛永宁副教授  
徐灿副教授  
徐辉主任医师  
徐可树教授  
徐萍教授  
许翠萍主任医师  
许钟教授  
薛博瑜教授  
阳学风教授  
杨建民教授  
杨长青教授  
姚定康教授  
叶丽萍教授  
于珮主任医师  
展玉涛主任医师  
张福奎主任医师  
张国顺主任医师  
张国主任医师  
张海蓉教授  
张锦华主任医师  
张明鑫主治医师  
张庆瑜教授  
张秋瓚主任医师  
张涛副主任医师  
张伟副主任医师



张炜副教授	范跃祖教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师
张小晋主任医师	方哲平主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张燕主任医师	傅廷亮教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
邹敏副教授	耿智敏主任医师	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
钟碧慧教授	宫轲教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟英强教授	顾晋教授	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
周国雄主任医师	顾岩教授	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
周力主任医师	管小青教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周新民教授	韩天权教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
朱强教授	何向辉主任医师	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
朱小二主治医师	何裕隆教授	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
	黄成副主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
消化外科学	黄耿文副主任医师	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
白日星主任医师	黄恺主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
白松主任医师	计勇教授	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白雪副主任医师	英卫东教授	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白玉作教授	江芝主任医师	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白玉奎主任医师	姜波健教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
卜献民教授	姜洪伟主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
蔡建春教授	蒋小华副教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡金贞教授	金黑鹰教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
柴新群主任医师	金山主任医师	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	齐清会教授	王铮副研究员	郑虹主任医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	乔世峰主任医师	王志明教授	郑建勇副教授
陈光教授	康春博主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	郑民华教授
陈海龙教授	克力木·阿不都热	秦建民主任医师	尉继伟教授	支巧明主治医师
陈积圣教授	依木教授	秦仁义教授	魏东主任医师	智峰亭教授
陈进宏主任医师	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周进学副教授
陈凜教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周平红教授
陈龙奇主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周彤教授
陈平教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周伟平教授
陈汝福教授	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周翔宇副主任医师
陈思曾教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	周志祥教授
陈晓鹏教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱海宏副主任医师
陈钟教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱继业教授
程树群副教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建平主任医师
迟天毅副教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱建伟教授
仇毓东教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱世凯副教授
褚海波主任医师	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱小朝副主任医师
崔清波副教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱正纲教授
崔彦主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	朱志军教授
崔云甫教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	邹小明教授
戴朝六教授	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	
戴冬秋教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	消化感染病学
单云峰主任医师	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	白浪副教授
丁健华主任医师	李汛教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈国凤主任医师
丁义涛教授	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈红松研究员
丁永斌主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈建杰教授
杜国盛主任医师	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈良主任医师
杜顺达副教授	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	陈茂伟教授
杜潇副教授	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程明亮教授
范应方主任医师	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐决副主任医师	程书权教授



戴二黑教授  
丁惠国教授  
丁向春副教授  
范学工教授  
冯全生教授  
高润平教授  
高泽立副教授  
龚作炯教授  
顾生旺主任医师  
管世鹤教授  
郭永红副主任医师  
胡国信副教授  
胡康洪教授  
靳雪源主任医师  
卡世全副主任医师  
兰英华副教授  
梁跃东副教授  
林潮双主任医师  
林世德教授  
刘纯杰研究员  
刘亮明教授  
刘妍副教授  
刘正稳教授  
楼宏强副教授  
卢秉久教授  
伦永志副教授  
马丽娜主任医师  
毛德文教授  
孟忠吉教授  
缪梓萍主任医师  
聂青和教授  
彭亮教授  
钱福初副主任技师  
钱林学教授  
秦波教授  
袁云庆教授  
盛吉芳主任医师  
施光峰教授  
孙明瑜研究员  
孙维会主任医师  
谭华炳教授  
童巧霞主任医师  
涂相林主任医师  
王春荣副主任技师  
王多春研究员  
王凯教授  
王怡主任医师  
吴君主任医师  
谢仕斌主任医师  
邢卉春教授  
胥婕主任医师  
宣世英教授  
颜学兵教授  
杨东亮教授  
杨贵波教授  
杨江华副教授  
姚鹏副教授  
于建武教授  
张明辉教授  
张婷副主任医师  
张一教授  
张占卿主任医师  
赵春华副主任医师  
赵秀英副教授  
郑瑞丹副教授  
周陶友副教授  
朱传武主任医师  
朱新宇教授

庄林主任医师  
庄英杰主任医师  
  
消化中医药学  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭潮潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赞副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨薇教授  
  
消化肿瘤学  
曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副研究员  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波副研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师

侯风刚副教授  
胡冰教授  
胡兵副研究员  
胡国清教授  
华东教授  
华海清教授  
江家骥教授  
江建新主任医师  
姜又红教授  
蒋敬庭教授  
蒋晓东教授  
金晶主任医师  
靖大道教授  
李成刚副教授  
李杰主任医师  
李苏宜教授  
李伟华教授  
李子禹教授  
梁国刚教授  
梁后杰教授  
梁颖讲师  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘国龙教授  
刘云鹏教授  
柳长柏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
陆斌副教授  
孟立娜教授  
聂颢副主任医师  
朴龙镇副教授  
曲春枫教授  
沈克平主任医师  
史颖弘副教授  
隋红副教授  
谭煌英主任医师  
谭宁副研究员  
谭盛葵教授  
谭诗云教授  
唐景峰副教授  
唐亚雄研究员  
田华副教授  
田艳涛主任医师  
王成锋主任医师  
王阁教授  
王凯峰教授  
王凯娟教授  
王伟主治医师  
魏国副主任医师  
吴健雄主任医师  
向邦德主任医师  
肖文华主任医师  
肖秀英副主任医师  
徐建明主任医师  
徐完成教授  
颜兵主治医师  
杨宏强副教授  
杨秋蒙副主任医师  
伊力亚尔·夏合丁教授  
袁媛教授  
张德奎主任医师  
张方信主任医师  
张凤春主任医师  
张静姝研究员  
张侗主任医师  
张晓丽副教授  
张毅教授  
张钰研究员

郑丽端教授  
周福有教授  
周建奖教授  
朱永良副研究员  
  
消化影像学  
白彬主任医师  
曾宪春主任医师  
陈天武教授  
管樑主任医师  
郭顺林教授  
郭万亮副教授  
胡红杰主任医师  
季倩副主任医师  
李德春教授  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师  
吕维富教授  
马立恒副主任医师  
马苏美主任医师  
饶圣祥副主任医师  
任刚刚主任医师  
任小军副主任医师  
沈君教授  
唐磊主任医师  
王劲主任医师  
王军主任医师  
王荣福教授  
王学梅教授  
王雅棣教授  
危安主任医师  
文碧秀教授  
吴晶涛主任医师  
肖恩华教授  
肖文波主任医师  
徐辉雄教授  
严惟力副教授  
杨薇副教授  
  
消化内镜及介入治  
疗学  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授

诸葛宇征主任医师  
  
消化中西医结合学  
陈泽雄主任医师  
邓晶晶副主任医师  
杜业勤主任医师  
高月求教授  
郭卉主任医师  
霍介格主任医师  
孔桂美讲师  
梅武轩教授  
南月敏主任医师  
唐文富教授  
王宪波教授  
王学美研究员  
魏睦新教授  
袁建业副研究员  
张春虎副教授  
赵岩教授  
  
消化基础研究  
蔡文品副主任技师  
陈杰副主任药师  
陈敬贤教授  
陈晓教授  
崔莲花教授  
崔梅花主任医师  
邓安梅教授  
邓庆副研究员  
邓益斌教授  
邸阜生主任医师  
董玉兰副教授  
段义农教授  
高国全教授  
高英堂研究员  
顾兵副研究员  
郭澄教授  
郭俊明教授  
郭长江研究员  
哈小琴主任医师  
黄辰教授  
黄河副教授  
黄坚副主任医师  
黄昆教授  
黄维亮主任检验师  
黄文林教授  
姜宏教授  
蒋炜副教授  
雷招宝主任药师  
黎观红教授  
李东辉教授  
李刚教授  
李瀚旻教授  
李君文研究员  
李玲副教授  
李孟森教授  
李姝副主任医师  
李树德副教授  
李文贵副教授  
李夏青教授  
李欣副教授  
李欣教授  
李焱副研究员  
李增山副教授  
李铮教授  
刘克辛教授  
刘起胜副教授  
刘树业主任技师  
刘松林教授  
刘旭东副主任医师



刘长征副教授  
柳增善教授  
陆伦根主任医师  
罗茂副研究员  
宁钧宇副研究员  
彭宗根研究员  
乔明琦教授  
秦雪教授  
曲芬教授  
任浩副教授  
沈东炎副教授  
沈美龙主任医师  
沈涛副教授  
石松林副教授  
宋景春副主任医师  
苏兆亮副教授  
孙同文教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授  
汤静副主任药师  
田文静副教授  
汪海峰教授  
汪思应教授  
王改平副教授  
王健教授  
王明荣研究员  
王钦红副教授  
王书奎教授  
王晓东主任医师  
王秀伶教授  
王勇教授  
王友亮副研究员  
魏继福教授  
文彬研究员  
吴道澄教授  
吴江锋教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴巧凤研究员  
吴志强副教授

伍义行教授  
夏敏教授  
胥萍主任技师  
秋茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赓宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

消化病理学  
陈云昭副教授  
樊祥山主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
刘芳芳副教授

刘丽江教授  
陆建波主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华主任医师  
齐晓薇副主任医师  
秦阳华主治医师  
石雪迎主任医师  
孙青主任医师  
王宝根副主任医师  
王金胜教授  
王莉主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利教授  
杨勤教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
郑建明教授  
朱亮教授

消化护理学  
安力彬教授  
成杰副主任护师  
崔岩副主任护师  
单信芝副主任护师  
丁焕娟副主任护师  
方英副主任护师  
房辉副教授  
高薇副主任护师  
葛淑芝副主任护师  
谷敏副主任护师  
郭会敏主管护师  
郭巧珍主管护师  
赫玲玲主任护师  
黄砚萍副主任护师  
惠娜主管护师  
吉建华副主任护师  
江丽萍副主任护师  
江萍主任护师

金凤娟副主任护师  
金爽主任护师  
靳雁副主任护师  
孔德玲副主任护师  
李金娜主任护师  
李俊玲主任护师  
李卡副主任护师  
李丽副主任护师  
李连红主任护师  
李琰主任护师  
李敏香副主任护师  
李雯副主任护师  
李秀芬副教授  
李淳副主任护师  
廖培娇副主任护师  
林征教授  
刘慧萍主任护师  
刘永宁副主任护师  
龙晓英主任护师  
卢根娣教授  
罗凝香副主任护师  
马久红副主任护师  
马燕兰主任护师  
孟志新副主任护师  
潘爱红主任护师  
潘玉凤副主任护师  
齐向秀主管护师  
齐艳副主任护师  
乔晓斐副主任护师  
乔筱玲副主任护师  
任珍主任护师  
史铁英主任护师  
宋江美副主任护师  
宋艳燕副主任护师  
孙丽娟副主任护师  
孙莉副主任护师  
孙晓美副主任护师  
唐碧云副主任护师  
唐鲁主管护师  
陶然主管护师

滕莉副主任护师  
田银娣主管护师  
王春英副主任护师  
王红副主任护师  
王家香主任护师  
王庆华副教授  
王晓春副主任护师  
王琇副主任护师  
王宇副主任护师  
王玉娟主任护师  
韦键主管护师  
席惠君副主任护师  
谢晓芬主管护师  
许璧瑜副主任护师  
薛海燕副主任护师  
薛素梅主任护师  
杨会副主任护师  
杨云英主任护师  
姚丽文副主任护师  
叶海丹副主任护师  
尹安春教授  
俞静娴副主任护师  
袁晓青副主任护师  
张彩云副教授  
张洁副主任护师  
张丽副教授  
张丽燕主任护师  
张琳琳副教授  
张敏副主任护师  
张善红副主任护师  
张咏梅教授  
赵艳伟副主任护师  
郑粉善副主任护师  
郑思琳主任护师  
郑雪梅副主任护师  
周文琴副主任护师  
周谊霞教授  
朱秀琴副主任护师  
朱颖副主任护师



## 述评

- 4531 食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议

王雅棣, 路娜

- 4537 先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状

吴学东

- 4542 如何提高肝胆胰手术的安全性

王坚, 陈炜

- 4549 蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥

- 4555 2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展

田西朋, 姜福全, 崔彦

## 基础研究

- 4562 应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧

## 临床研究

- 4568 CMTM7基因在肝细胞癌中的表达及临床意义

曾文, 朱小年, 罗伟, 陈秋月, 张瑛, 谭盛葵

- 4576 MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌易感性的Meta分析

刘飘, 高振华, 马继春, 杨健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪



## 文献综述

4584 表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤

4589 Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰

## 研究快报

4596 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊

4600 PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果

宋健, 郑惠

## 临床经验

4604 鼻饲肠内营养混悬液+微生态制剂对老年患者腹泻的预防作用

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆

4608 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛

4615 肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲

## 附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知

2016年国内国际会议预告

## 志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 4548 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
4561 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
4567 《世界华人消化杂志》栏目设置  
4575 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
4583 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
4595 《世界华人消化杂志》正文要求  
4614 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
4620 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100700, 北京市东城区南门仓5号, 北京军区总医院放射治疗科. 从事放射肿瘤专业近30年, 擅长各种肿瘤的放射治疗和综合治疗. 担任北京军区放射治疗专业委员会主任委员、北京医学会放射肿瘤学会副主任委员、北京乳腺病防治学会放射肿瘤专业委员会副主任委员、全军放射治疗专业委员会常务委员、中日医学科技交流协会放射肿瘤专业委员会常务委员、中华放射肿瘤学杂志编委、国际科技合作同行评议专家等多项学术任职. 主持国家自然科学基金等课题共8项, 在研2项. 主编专著1部, 参编专著6部, 第一或通讯作者发表论文90余篇, SCI论文20余篇. 获河北省科技进步二等奖1项, 三等奖数项.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>), 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90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



# Contents

Volume 24 Number 34 December 8, 2016

## EDITORIAL

- 4531 Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma

*Wang YD, Lu N*

- 4537 Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula

*Wu XD*

- 4542 How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery?

*Wang J, Chen W*

- 4549 Proteomics technology for evaluating preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustion in gastric ulcer

*Yan XK, Xing JM, Dong LL, Zhang A*

- 4555 Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes

*Tian XP, Jiang FQ, Cui Y*

## BASIC RESEARCH

- 4562 Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*

*Liang JH, Zhang W, Guo Q, Tang H*

## CLINICAL RESEARCH

- 4568 Clinical significance of expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma

*Zeng W, Zhu XN, Luo W, Chen QY, Zhang Y, Tan SK*



- 4576 Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials

*Liu P, Gao ZH, Ma JC, Yang J, Zhang YB, Yan HL, Yao JB, Da MX*

## REVIEW

- 4584 Progress in epigenetic research of ulcerative colitis

*Zhang HJZ, Yang H, Hu YS, Wang X, Wu QF*

- 4589 Role of Pygo2 in tumors

*Qin WY, Lv LY, Zhou CF, Chen XZ, Tang JF*

## RAPID COMMUNICATION

- 4596 Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors

*Bai RR, Long T, Li Z, Huang L*

- 4600 Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization

*Song J, Zheng H*

## CLINICAL PRACTICE

- 4604 Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients

*Zhang YP, Qin L, Jin Y, Yan WF, Xu QJ, Chen Z*

- 4608 Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients

*Liu BW, Xiang HL, Liang J, Han T*

- 4615 Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures

*Zheng XM, Wu SG, Wei LL*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 34 December 8, 2016

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2016

### ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Beijing Military Region General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 8, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 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 [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议

王雅棣, 路娜

王雅棣, 路娜, 陆军总医院放射治疗科 北京市 100700

王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事食管癌分子基础和临床实践方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王雅棣与路娜共同完成.

通讯作者: 王雅棣, 教授, 主任医师, 100700, 北京市东城区南门外5号, 陆军总医院放射治疗科. [wangyadi@hotmail.com](mailto:wangyadi@hotmail.com)  
电话: 010-66721137

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-06-08

接受日期: 2016-06-20

在线出版日期: 2016-12-08

### Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma

Ya-Di Wang, Na Lu

Ya-Di Wang, Na Lu, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Correspondence to: Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. [wangyadi@hotmail.com](mailto:wangyadi@hotmail.com)

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-06-08

Accepted: 2016-06-20

Published online: 2016-12-08

### Abstract

Radiotherapy is the mainstay treatment for esophageal cancer. Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity-

modulated radiotherapy have been widely applied in routine clinical work, because they can raise the target dose and reduce the injury to normal tissue, and therefore raise the five-year survival rate to > 20%. In recent years, a number of studies on 3DCRT have been carried out with regard to radiation dose, target volume contour, and preventive lymph node irradiation, and this article will summarize these issues.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Target volume; Lymphatic drainage area

Wang YD, Lu N. Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4531-4536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4531.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4531>

### 摘要

放射治疗是食管癌的主要治疗手段之一, 三维适形/调强放疗技术在降低正常组织损伤的同时, 实现了肿瘤剂量的提升, 也使5年生存率提高到20%以上, 已广泛的应用于临床. 近年来, 国内外对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面做了大量的研究, 本文就以上问题做一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 放疗; 靶区; 淋巴引流区

■背景资料  
三维适形/调强放疗(three-dimensional conformal radiotherapy/intensity-modulated radiotherapy, 3DCRT/IMRT)技术治疗食管癌, 降低正常组织损伤的同时, 不仅实现了肿瘤剂量的提升, 也使5年生存率有了提高. 但是, 对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面, 认识尚不一致.

□同行评议者  
陈晓, 教授, 副主任医师, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室



## □ 研发前沿

放射治疗是食管癌治疗的主要手段之一, 已从二维的模糊治疗转入精确治疗时代, 但对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面认识不一致, 困扰临床, 是目前研究的热点, 也是亟待解决的问题。

**核心提要:** 食管癌放疗后失败的主要原因是局部失败, 其原因之一是肿瘤靶体积照射剂量不足, 但增加剂量并没有带来生存获益, 本文重点针对这些问题进行剖析。

王雅棣, 路娜. 食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4531-4536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4531>

## 0 引言

食管癌的放射治疗已从二维的模糊治疗转入精确治疗时代, 其疗效也由过去常规放疗的10%左右的5年生存率<sup>[1,2]</sup>, 提高到24.5%-34.8%<sup>[3-5]</sup>。肖泽芬等<sup>[6]</sup>的研究显示, 我国食管癌采用“一前两后斜野”的常规放疗技术(2-Dimensional Radiotherapy, 2DRT), 以射野中心点给予处方剂量DT 60 Gy/(30次×6 wk), 只有37%的大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)和27%的肿瘤临床靶区(clinical target volume, CTV)体积能够获得60 Gy的照射剂量。食管癌放疗后局部高复发的原因之一是肿瘤靶体积照射剂量不足。三维适形(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)和调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)可以在降低正常组织损伤的同时, 实现肿瘤剂量的提高<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8,9]</sup>显示: 3DCRT和IMRT以及容积旋转调强和螺旋断层调强的精确放疗模式越来越多的应用于食管癌的治疗, 与2DRT相比其疗效明显提高, 5年生存率由10%左右提高至20%以上。尤其是超分割治疗模式更使5年生存率提高了2.24倍<sup>[10]</sup>。但是3DCRT/IMRT技术的照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面的认识还不尽一致。

## 1 照射剂量

早在90年代, 万钧等<sup>[11]</sup>回顾性分析了1000例食管癌常规50 Gy照射, 其疗效不差于70 Gy, 继之, 该科又对221例患者进行了随机对照研究50 Gy/5 wk和70 Gy/7 wk, 5、10年生存率分别为: 16.7%、9.3%<sup>[2]</sup>; 17.2%、11.1%<sup>[12]</sup>, 得到同样的结果。满运艳等<sup>[13]</sup>100例随机对照研究50 Gy与70 Gy组的5年生存率均为12%。按照肖泽芬等<sup>[6]</sup>的研究计算, 以上的2DRT 50 Gy增至70 Gy仅对肿瘤靶体积剂量提高了5.6 Gy, 该剂量显然对于肿瘤控制率的增加微不足道,

但却给正常组织增加了20 Gy的毒性, 得出“剂量增加生存获益不明显”的结论不足为奇。至于精确治疗的3DCRT和IMRT技术, 剂量的增加是否可以转化为生存获益这一问题, 赵快乐等<sup>[14]</sup>以提高剂量能否降低食管癌的局部失败为题报道了“提高食管癌的放射治疗剂量是否有益-食管癌三位适形放疗临床I/II期剂量递增试验”的结论: 食管癌的放射治疗不应追求高剂量, 当剂量超过70 Gy, 放射损伤明显增加。这几个研究均显示, 食管癌外照射的疗效并不能因为剂量增加而提高, 相反还可能影响患者的存活。所以, 推荐的剂量: 60-70 Gy/6-7 wk。最近张安度等<sup>[3]</sup>的1349例食管癌3DCRT长期疗效分析也显示, 照射剂量为60-65 Gy组患者的生存最优, 5年生存率为26.2%。

## 2 照射范围

**2.1 影像学食管病变范围** 目前食管癌亚临床病灶的确认仍然是放射肿瘤学、病理学和影像学关注的热点。非手术下放疗靶区的确定只能依靠各种影像学手段, 哪种检查更接近实际大小? 王军等<sup>[15]</sup>和陈俊强等<sup>[16]</sup>应用CT扫描、食管造影和内镜等不同检查手段测量74例和598例食管癌病变长度与考虑收缩比后的病理标本进行比较, 发现食管癌病变长度从小到大依次为镜检长度、实体肿瘤长度、食管造影长度和CT扫描长度, 其中镜检和造影长度与实体肿瘤长度较为接近。侯栋梁等<sup>[17]</sup>比较CT、T2WI下MRI及磁共振弥散加权成像与手术标本的差值, 发现CT/MR DWI融合图像勾画的食管癌GTV长度与实际长度最为接近, 其次是T2WI。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)空间分辨率非常有限, 仅为4-5 mm, 因此原位癌、T1和T2期病变的假阴性率较高<sup>[18,19]</sup>, 单纯PET判断肿瘤的价值尚不满意。PET-CT判断肿瘤的灵敏度和准确性较PET有所提高。Yu等<sup>[20]</sup>将PET-CT显示食管病变长度与手术病理标本结果进行比较, 发现SUV阈值为2.36时诊断的敏感性和特异性分别为76.2%和96.0%。另外, 还有研究<sup>[21-23]</sup>分别比较食管镜、食管钡餐造影、超声内镜、CT、PET-CT图像上病变长度, 发现PET-CT以SUV2.5阈值勾画的GTV长度与实际食管病变长度最为接近, 其次是食管钡餐造影。可是, 吴培培等<sup>[24]</sup>发现肿瘤FDG摄取越高, 异质性越高,

## □ 相关报道

关于照射范围的问题, 河北医大四院的两个研究小组的报道也不尽一致, 乔学英研究组主张累及野照射, 而祝淑钗研究组则建议扩大野照射, 可能是由于病期与治疗采取的手段差异所致。



单一的SUV百分率或SUV2.5绝对值法勾画的靶区体积百分率差异也越大。更有Jeganathan等<sup>[25]</sup>甚至认为用目测法测得的食管肿瘤长度与病理结果的一致性优于SUV = 2.5。可见, 不同研究者所报道的最佳勾画标准不一, 而且这些勾画方法与大体标本仅仅是达到了长度上的相对符合, 肿瘤横断面轮廓如何勾画尚无定论<sup>[26]</sup>。

在临床应用上, Moureau-Zabotto等<sup>[27]</sup>分别在CT和PET/CT勾画34例食管癌患者的GTV, 19例(56%)的GTV做了修改: 其中12例(35%)减小, 7例(21%)增大。由于PET/CT显示肿瘤长度缩短, 4例患者GTV体积减少了1/4以上。2例GTV体积增大1/4以上, 其中1例是由于PET检测出纵隔淋巴结转移, 另外1例是由于PET显示食管病变长度增加。

鉴于以上研究的影像学特点, 建议GTV勾画应在CT定位的基础上, 参照其他影像学检查, 尤其是食管钡餐造影来确定GTV范围, 有条件的医院还可结合PET-CT和MRI等检查手段。

**2.2 病理食管病变范围** CTV指食管癌亚临床灶范围。对于该范围定义尚无高级别循证医学证据。以往在常规放疗时, 国内学者通常在食管肿瘤纵轴上外放3-5 cm边界作为照射的范围, 此范围是否适合应用于精确放疗, 各研究结果尚不统一。

国内史鸿云等<sup>[28]</sup>对52例食管癌手术标本分析得出, 要包括95%、90%的CTV, 上端须外放5.0、4.5 cm, 下端外放7.5、5.0 cm。Gao等<sup>[29]</sup>和王军等<sup>[30]</sup>分别对34例和1162例食管鳞癌手术标本分析发现, 残端阳性最远可发生在标本固定后癌上切除8.0 cm和癌下切除4.0 cm处<sup>[30]</sup>, 但94%近、远端播撒距离在3 cm以内<sup>[29]</sup>, 上残阳性总体发生率在5%以内; 标本固定后癌下切除范围>1.5 cm时, 下残阳性率仅为0.4%, 认为食管癌放射治疗时CTV在GTV范围纵轴上外扩2.0 cm, 下外扩3.5 cm可能较为合适<sup>[30]</sup>。Song等<sup>[31]</sup>同样运用病理大切片对食管癌亚临床病灶研究后提出, CTV在GTV上端外扩3 cm, 下端外扩4 cm才能包括95%的亚临床病灶, GTV上、下端均外扩3 cm仅能包括90%的亚临床病灶。以上研究都是基于手术切除标本, 尽管考虑了标本体外收缩率, 其术后标本病变范围与肿瘤实际病变长度仍存在一定误差, 且常规染色并不能发现食管癌亚临床病灶

中的淋巴结微转移和孤立性瘤细胞。所以, 目前对于食管癌病变范围的确定尚无一种理想的手段, 有研究<sup>[32-34]</sup>显示分子影像和功能影像可能成为诊断食管癌亚临床病灶的新方法。

**2.3 食管病变照射范围** RTOG85-01<sup>[35]</sup>将全食管包括在内放疗, 结果不良反应严重, III/IV级急性反应为64%, 且发生2%的治疗相关性死亡率。因此, 在随后进行的RTOG94-05<sup>[36]</sup>研究中, GTV轴向外扩2 cm, 纵向外扩5 cm作为亚临床病灶的照射范围。Button等<sup>[37]</sup>回顾性分析145例在腔内超声和/或CT确定的原发灶GTV上下方向外放2 cm, 食管管周外放1 cm, 不进行淋巴引流区预防性照射, 照射剂量50 Gy/(25次·5 wk)的根治性放疗结果, 96%的局部失败发生在照射野内。显示照射范围缩小, 其失败模式并没有改变。2010年中华医学会放射治疗分会食管癌专业组关于食管癌放疗指南<sup>[38]</sup>: CTV为纵向外扩3 cm, 轴向外扩0.5 cm; 并根据解剖屏障做调整, PTV为CTV外扩0.5-1.0 cm。日本<sup>[39]</sup>: 在纵轴外放4 cm, 照射至40-46 Gy, 缩至2 cm。美国2015 NCCN指南<sup>[40]</sup>: 纵轴外放3-4 cm, 四周外放1 cm。

**2.4 淋巴结预防照射区范围** 除原位癌不发生淋巴结转移外, T1-T4有28%-83%的转移发生, 而且纵向是横向的6倍<sup>[41]</sup>, 且选择放弃手术者多是中晚期, 因此根治性放疗食管癌的淋巴引流区照射与否还存在争议。

既往的常规放疗复发的主要部位是治疗前的原发肿瘤内<sup>[42]</sup>。3DCRT/IMRT技术应用于临床后, 国内外进行了大量的累及野照射(involved-field radiotherapy, IFI)失败模式研究, 如汪杰华等<sup>[43]</sup>和Zhao等<sup>[44]</sup>仅给予原发肿瘤和转移淋巴结后程加速超分割, 68.4 Gy/41 F放疗或全程加速超分割的3DCRT/IMRT, 60 Gy/40 F或57 Gy/38次, 1、2、3年OS分别为77%、56%、41%, 失败原因为野内复发和远处淋巴结和/或脏器转移, 照射野外的淋巴结转移仅占8%<sup>[45]</sup>; Zhang等<sup>[45]</sup>对80例局部进展期食管癌回顾性分析发现, 在治疗失败的76例患者(95%)中, 野内复发率、远处转移率和野外局部失败率分别为53.75%、41.25%和30.00%。国外的研究<sup>[36]</sup>也显示不进行淋巴引流区照射者44%野内复发, 46%远处转移, 8%为野外区域淋巴结复发, 失败模式同样也是野内复发和远处转移为主。英国Button等<sup>[37]</sup>对145例食管癌行IFI(PTV = GTV+3 cm, 轴向+

**创新盘点**  
本文围绕目前临床研究热点及争议的焦点进行总结分析, 阐述自己的观点, 便于读者解读。



#### 应用要点

精确治疗技术使得食管癌疗效有了一定程度的提高, 在此基础上无论是增加照射剂量还是扩大照射范围收益均有限, 单纯从放射治疗技术和模式的改变来提高肿瘤的控制率似很困难, 下一步更多的应考虑细胞的生物特性与放射敏感性之间的关系。

1.5 cm), 不进行纵隔淋巴结预防性照射, 剂量为50 Gy/25 F, 同步顺铂和5-Fu方案化疗, 野内复发65%, 远处转移15%, 照射野外区域淋巴结转移仅3例。进一步, 李曼等<sup>[46]</sup>和王薇<sup>[47]</sup>分别对94例和60例行3DCRT放疗的食管癌患者随机分为累及野组(CTV包括原发灶上下外扩3 cm、周围外扩0.8-1.0 cm及肿大淋巴结累及区)和扩大野组(食管原发灶CTV外扩同累及野组, 但需根据原发灶部位不同给予区域淋巴引流区的预防照射), 结果均显示: 扩大野组在生存率、局部控制率、无瘤生存率方面未表现出优势, 且放射性食管炎及放射性肺炎的发生率均高于累及野组, 且IFI有较高的生存率。对于食管癌的治疗, IFI即可。日本的研究<sup>[39]</sup>野内复发和远处转移各占50%, 美国的RTOG研究也显示缩小照射野并没有明显降低疗效<sup>[48]</sup>。以上研究均显示无论是预防照射还是累积野照射, 失败的主要原因都是野内复发和远处转移, 野外区域淋巴结转移率并不高, 扩大野照射无法有效的提高局控率和生存率, 提示扩大的预防照射无必要。但是, 近两年河北四院的祝淑钗研究组分别对105<sup>[49]</sup>和126<sup>[50]</sup>例IFI, 114<sup>[49]</sup>和119<sup>[50]</sup>例选择性淋巴引流区预防照射(elective nodal prophylactic irradiation, ENI)的回顾性研究显示, 疗后总失败率和局部区域失败率IFI为73.1%和62.2%, ENI为60.3%和42.1%<sup>[50]</sup>, 且发现IFI复发组的GTV-V60、CTV-V60、PTV-V60(接受60 Gy照射剂量的体积占该靶区体积的百分比)均明显小于无复发组<sup>[49]</sup>, 提示复发的原因可能是缘于肿瘤靶区边缘存在低剂量区或漏照区, ENI可使治疗靶区体积获得更高的处方剂量, 降低总失败率和局部区域失败率, 尤其当食管病变偏小和未同步化疗时, 从ENI中获益更大, 即使在病变长度≤5.0 cm的早期食管鳞癌的放疗中也显示ENI的OS及肿瘤特异性生存率提高, 而局部复发率LR及远处转移率DM降低<sup>[51-53]</sup>。同样Onozawa等<sup>[54]</sup>和Yamashita等<sup>[55]</sup>的国外研究也报道ENI可以有效地预防区域淋巴结复发的发生。

### 3 结论

放疗作为食管癌的主要治疗手段之一, 3DCRT/IMRT等精确治疗技术使得疗效有了一定程度的提高, 在此基础上无论是增加照射剂量还是扩大照射范围收益均有限, 单纯从放射治疗技

术和模式的改变来提高肿瘤的控制率似很困难, 下一步更多的应考虑细胞的生物特性与放射敏感性之间的关系。

### 4 参考文献

- 1 汤钊猷. 现代肿瘤学(第3版). 上海: 复旦大学出版社, 2011: 812-828
- 2 万钧, 高淑珍, 郭宝仲. 食管癌放疗剂量研究的远期结果. 中国放射肿瘤学 1990; 4: 4-5
- 3 张安度, 孔洁, 刘丽虹, 王澜, 张钧, 韩春. 1349例食管癌三维适形放疗疗效及预后分析. 四川医学 2015; 36: 774-778
- 4 王澜, 孔洁, 韩春, 祝淑钗, 高超, 李晓宁, 张靖, 田华. 781例不同部位食管癌三维放疗预后分析. 中华放射肿瘤学杂志 2013; 22: 18-21
- 5 Chen CZ, Chen JZ, Li DR, Lin ZX, Zhou MZ, Li DS, Chen ZJ. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with esophageal cancer following radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1639-1644 [PMID: 23539205 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1639]
- 6 肖泽芬, 章众, 张红志, 戴建荣, 梁军, 韩伟. 用三维治疗计划系统评估食管癌常规放射治疗中肿瘤剂量的分布. 中华放射肿瘤学杂志 2004; 13: 31-35
- 7 储开岳, 吴建亭, 葛彬彬, 刘于. 中段食管癌三维适形放疗与调强放疗剂量比较. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 996-998
- 8 白文文, 周志国, 甄婵军, 宋玉芝, 张若辉, 刘明, 李静, 乔学英. 159例颈及胸上段食管癌调强放疗长期疗效分析. 中华放射医学与防护杂志 2016; 36: 28-34
- 9 Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1078-1085 [PMID: 22867894 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.015]
- 10 Zhu LL, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao GY, Liu C, Sun NN, Li XJ, Zhai SC, Niu LJ, Zhang JB, Ji HL, Li XM. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0128616 [PMID: 26046353 DOI: 10.1371/journal.pone.0128616]
- 11 万钧, 肖爱勤, 高淑珍, 郭宝仲, 王雅棣, 周道安. 食管癌放疗后近期疗效评价标准 - 附1000例分析. 中国放射肿瘤学 1989; 3: 3-5
- 12 万钧, 刘明, 韩春, 李任, 周道安, 祝淑钗. 食管癌放疗剂量研究的十年结果. 中华放射肿瘤学杂志 1996; 5: 200-201
- 13 满运艳, 韩俊庆, 刘秀清, 王仁本, 孔丽. 食管癌不同照射剂量与疗效的关系. 中华放射肿瘤学杂志 1994; 3: 61
- 14 赵快乐, 施学辉, 蒋国梁. 提高食管癌的放射治疗剂量是否有益? - 食管癌三维适形放疗临床 I / II 期剂量递增试验. 中国癌症杂志 2008; 18: 354-357
- 15 王军, 张辛, 韩春, 祝淑钗, 肖爱勤, 麻国新, 王澜. 不同检测方法测量食管癌病变长度的一致性分析. 肿瘤预防与治疗 2008; 21: 59-61
- 16 陈俊强, 潘建基, 陈明强, 陈韵彬, 朱坤寿, 郑雄伟, 李伟宁, 吴君心, 陈文娟, 邱素芳, 肖锦榕. 应用CT勾画胸段食管癌肿瘤靶区准确性研究. 中华放射肿瘤学杂志 2008; 17: 90-92
- 17 侯栋梁, 房彤, 刘辉, 王亚宁, 刘博. CT/MR图像融



- 合在食管癌精确放疗大体肿瘤靶区勾画中的应用价值. 中华放射医学与防护杂志 2014; 34: 129-132
- 18 Tanabe S, Naomoto Y, Shirakawa Y, Fujiwara Y, Sakurama K, Noma K, Takaoka M, Yamatsuji T, Hiraki T, Okumura Y, Mitani M, Kaji M, Kanazawa S, Fujiwara T. F-18 FDG PET/CT contributes to more accurate detection of lymph nodal metastasis from actively proliferating esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 854-859 [PMID: 21892033 DOI: 10.1097/RLU.0b013e318217adc9]
  - 19 Hsu PK, Lin KH, Wang SJ, Huang CS, Wu YC, Hsu WH. Preoperative positron emission tomography/computed tomography predicts advanced lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *World J Surg* 2011; 35: 1321-1326 [PMID: 21476114 DOI: 10.1007/s00268-011-1081-z]
  - 20 Yu W, Fu XL, Zhang YJ, Xiang JQ, Shen L, Chang JY. A prospective evaluation of staging and target volume definition of lymph nodes by 18FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e759-e765 [PMID: 21470788 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.065]
  - 21 贾敬好, 王澜, 韩春, 李晓宁, 高超, 吕冬婕. 功能影像在食管癌精确放疗中的应用价值研究. 中华放射肿瘤学杂志 2010; 19: 212-216
  - 22 Rollins KE, Lucas E, Tewari N, James E, Hughes S, Catton JA. PET-CT offers accurate assessment of tumour length in oesophageal malignancy. *Eur J Radiol* 2015; 84: 195-200 [PMID: 25435270 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.014]
  - 23 Wang YC, Hsieh TC, Yu CY, Yen KY, Chen SW, Yang SN, Chien CR, Hsu SM, Pan T, Kao CH, Liang JA. The clinical application of 4D 18F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer. *J Radiat Res* 2012; 53: 594-600 [PMID: 22843625 DOI: 10.1093/jrr/rrs009]
  - 24 吴培培, 胡善亮, 房玉芝, 董鑫哲, 邢力刚, 孙晓蓉, 尹勇, 于金明. 食管鳞癌-(18)F-FDGPET图像异质性及其对放疗靶区勾画影响分析. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 1270-1273
  - 25 Jeganathan R, McGuigan J, Campbell F, Lynch T. Does pre-operative estimation of oesophageal tumour metabolic length using 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT images compare with surgical pathology length? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 656-662 [PMID: 21161213 DOI: 10.1007/s00259-010-1670-3]
  - 26 刘琪, 傅小龙. PET-CT在食管癌放疗中的应用进展. 中华放射肿瘤学杂志 2012; 21: 293-296
  - 27 Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, Deniaud-Alexandre E, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, Grès B, El Balaa H, Kerrou K, Montravers F, Keraudy K, Tiret E, Gendre JP, Grange JD, Houry S, Talbot JN. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 340-345 [PMID: 16168829 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.039]
  - 28 史鸿云, 祝淑钊, 翟福山, 苏景伟, 李任, 韩春. 食管癌病理特点对放疗靶区的影响. 中华放射肿瘤学杂志 2006; 15: 280-284
  - 29 Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, Wang X, Gao G, Wu TT, Komaki R, Chang JY. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 389-396 [PMID: 17236963 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.015]
  - 30 王军, 祝淑钊, 韩春, 张辛, 肖爱勤, 麻国新. 1162例食管癌病理标本亚临床病灶范围的研究. 第四届中国肿瘤学术大会暨第五届海峡两岸肿瘤学术会议. 天津, 2006: 2
  - 31 Song Y, Liang Y, Zang R, Hu L, Zhu S. Application of serial section method to determine the radiotherapy target volume for esophageal squamous carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2013; 66: 351-356 [PMID: 23325307 DOI: 10.1007/s12013-012-9473-8]
  - 32 Zhang G, Han D, Ma C, Lu J, Sun T, Liu T, Zhu J, Zhou J, Yin Y. Gradient-based delineation of the primary GTV on FLT PET in squamous cell cancer of the thoracic esophagus and impact on radiotherapy planning. *Radiat Oncol* 2015; 10: 11 [PMID: 25572431 DOI: 10.1186/s13014-014-0304-5]
  - 33 李彦康, 郭延雯, 张棚, 李建彬. PET与四维CT图像结合构建胸段食管癌计划靶体积研究. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 1226-1231
  - 34 Nkhali L, Thureau S, Edet-Sanson A, Doyeux K, Benyoucef A, Gardin I, Michel P, Vera P, Dubray B. FDG-PET/CT during concomitant chemo radiotherapy for esophageal cancer: Reducing target volumes to deliver higher radiotherapy doses. *Acta Oncol* 2015; 54: 909-915 [PMID: 25417733 DOI: 10.3109/0284186X.2014.973062]
  - 35 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281: 1623-1627 [PMID: 10235156 DOI: 10.1001/jama.281.17.1623]
  - 36 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-1174 [PMID: 11870157 DOI: 10.1200/JCO.20.5.1167]
  - 37 Button MR, Morgan CA, Croydon ES, Roberts SA, Crosby TD. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 818-823 [PMID: 18718726 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.062]
  - 38 Esophageal Carcinoma Cooperative Group of Radiation Oncology Society of Chinese Medical Association. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). *Chin J Cancer* 2010; 29: 855-859 [PMID: 20868554 DOI: 10.5732/cjc.010.10250]
  - 39 Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y,

■名词解释  
肿瘤临床靶区 (CTV): 又叫临床靶区, 包括肿瘤累及区域和亚临床病灶。



## □ 同行评价

本文提供了食管癌3DCRT/IMRT剂量与范围研究的一些新的观点和发现, 在应用上有一定的参考价值。

- 40 Fukuda H. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 684-690 [PMID: 20932658 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.033]
- 41 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, Das P, Denlinger C, Fanta P, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Jaspersion K, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Poultides GA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK Jr, Washington MK, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H, National comprehensive cancer network. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 194-227 [PMID: 25691612]
- 42 Akutsu Y, Matsubara H. Lymph node dissection for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 397-401 [PMID: 23529259 DOI: 10.1007/s11748-013-0237-1]
- 43 赵快乐. 食管癌的精确放射治疗. *中国癌症杂志* 2008; 18: 350-353
- 44 汪杰华, 李晓丽, 陈赟, 施学辉, 赵快乐. 食管癌三维适形/调强放疗时采用累及野照射的失败模式. *中国癌症杂志* 2012; 22: 601-604
- 45 Zhao KL, Ma JB, Liu G, Wu KL, Shi XH, Jiang GL. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 446-451 [PMID: 20004527 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.078]
- 46 Zhang X, Li M, Meng X, Kong L, Zhang Y, Wei G, Zhang X, Shi F, Hu M, Zhang G, Yu J. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 64 [PMID: 24571804 DOI: 10.1186/1748-717X-9-64]
- 47 李曼, 乔学英, 周志国, 甄婵军, 宋玉芝. 胸段食管癌三维适形放疗临床靶体积前瞻性随机临床研究. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 1294-1298
- 48 王薇. 食管癌三维适形放射治疗临床靶体积前瞻性随机分组临床研究. 石家庄: 河北医科大学, 2008
- 49 Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, Bradley J, Fromm M, Hornback D, Willett CG. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4551-4556 [PMID: 18574157 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6918]
- 50 祝淑钗, 尤鑫, 李曙光, 许金蕊, 赵彦, 宋春洋. 食管癌三维适形调强放疗不同靶区照射局部失败的剂量学比较. *中华放射医学与防护杂志* 2015; 35: 830-834
- 51 董辉, 祝淑钗, 苏景伟, 沈文斌, 刘志坤, 李娟. 食管癌根治性放疗中ENI与IFI失败模式研究. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 479-483
- 52 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 曹彦坤, 刘志坤, 李曙光, 苏景伟, 李娟. 选择性区域淋巴结照射对临床早期食管癌放疗疗效的影响. *中华放射医学与防护杂志* 2015; 35: 265-269
- 53 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 曹彦坤, 李曙光, 苏景伟, 刘志坤, 李娟. 食管癌累及野照射淋巴结引流区受照剂量分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 220-224
- 54 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 李曙光, 曹彦坤, 苏景伟, 刘志坤, 李娟. 食管癌累及野照射时淋巴结引流区IID与复发关系的初步研究. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 302-306
- 55 Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol* 2009; 92: 266-269 [PMID: 18952308 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.09.025]
- 56 Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma—a retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2011; 98: 255-260 [PMID: 21074880 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.021]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊





## 先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状

吴学东

吴学东, 大理大学附属医院暨临床医学研究中心小儿外科  
云南省大理市 671000

吴学东, 教授, 硕士生导师, 主要从事小儿外科的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由吴学东独立完成.

通讯作者: 吴学东, 教授, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学附属医院暨临床医学研究中心小儿外科.  
[xuedong3288@sina.com](mailto:xuedong3288@sina.com)  
电话: 0872-2201514

收稿日期: 2016-04-29  
修回日期: 2016-05-24  
接受日期: 2016-06-06  
在线出版日期: 2016-12-08

### Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula

Xue-Dong Wu

Xue-Dong Wu, Department of Pediatric Surgery, the Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China. [xuedong3288@sina.com](mailto:xuedong3288@sina.com)

Received: 2016-04-29  
Revised: 2016-05-24  
Accepted: 2016-06-06  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

Esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula (EA/TEF) is a congenital life-

threatening malformation which requires surgical repair, but it is still a challenge for patients and surgeons because of EA itself, possible combined severe deformities, and surgical risk. Thanks to the development and improvement of diagnostic and therapeutic methods and techniques, especially the progress achieved in preoperative EA diagnosis, successful surgery for long-gap EA/TEF, and the application of thoracoscopic technology, the survival rate after surgery has reached 95%. However, the possible postoperative complications and its managements should not be ignored.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal atresia; Tracheoesophageal fistula; Diagnosis; Treatment; Complications

Wu XD. Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4537-4541  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4537>

### 摘要

食管闭锁并气管食管瘘(esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula, EA/TEF)是一种需要手术修复的威胁生命的先天畸形, 但不论是食管闭锁本身、可能存在的严重合并畸形还是手术的实施, 仍是对患儿和医者的考验和挑战. 随着诊疗方法和技术的发展与提高, 尤其是术前对EA的分型诊断、长段缺失型手术成功的积累增多及胸腔镜技术的应用等均取得进展, 手术存活率已达到95%, 但术后并发症及其处置仍需

### ■背景资料

随着诊疗方法和技术的发展与提高, 食管延期一期吻合术、食管替代术和胸腔镜技术等的应用不仅使长段型先天性食管闭锁(esophageal atresia, EA)得以治疗, 而且手术存活率达到了较高的水平, 但在积累越来越多长段型EA/气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF)成功修复经验的同时, 与之有关的手术后并发症也增多, 因此, 必须重视长段型根治手术的选择和术后并发症的处置.

### □同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科



#### □ 研发前沿

EA的分型基于是否存在TEF, 但EA段长短与手术方式选择和手术效果关系密切, 尤其以长段缺失型手术难度大且并发症多。因此, 本文聚焦术前分型诊断和对EA段的测量及长段型EA根治手术的决策。

不断得到重视。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管闭锁; 气管食管瘘; 诊断; 治疗; 并发症

**核心提要:** 食管闭锁(esophageal atresia, EA)是一种需要手术修复的威胁生命的先天畸形, 尤其长段食管缺失的EA往往需要多次手术且修复难度大、并发症多, 手术前明确闭锁类型和闭锁段长短对决策根治手术方式和减少并发症有重要意义。

吴学东. 先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4537-4541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4537>

## 0 引言

先天性食管闭锁(esophageal atresia, EA)并不罕见, 在出生活婴中的发生率为1/(1500-5000)<sup>[1,2]</sup>, 可单独存在, 但多同时存在闭锁远端或近端气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF), 即EA/TEF。这是一种威胁生命的畸形, 不仅因为EA/TEF本身及其可能的合并畸形, 也因为手术介入和可能发生的致命并发症, 所以, 手术治疗该病不仅是对医者的考验, 更是对生命的挑战, 在过去的60年里, 手术存活率逐渐提高, 现已超过90%, 部分发达地区已超过95%<sup>[3-5]</sup>, 而时至今日能否实施EA/TEF手术仍然是小儿外科实力和技术水平的标志。EA/TEF的诊断已多无问题但对术前分型的认识上仍有差异, 而对不同类型的EA/TEF手术经验也各异, 尤其是对长段缺失型闭锁, 术后转归尤其是远期随访结果尚有待完善。

## 1 进行术前EA/TEF分型诊断的重要性

通常根据病史、临床表现和鼻(口)胃管造影可确立EA/TEF的诊断。对于孕中后期羊水过多、生后喂养困难和口溢泡沫等就应怀疑存在EA的可能, 发现新生儿腹部不膨隆且放置胃管受阻不能到达胃并抽得胃液时, 存在EA的可能性很大, 经胃管注射造影剂摄X片即可确诊并能初步分型。

食管腔不连续即为EA, 可合并或无TEF,

或虽食管腔连续即未闭锁但存在TEF, 通常将EA/TEF分成5型: I型即食管腔不连续, 闭锁上下端各形成盲端, 无TEF; II型即闭锁的食管上端与气管相通, 下段呈盲端; III型即食管上段为盲端而下端与气管相沟通; IV型即闭锁食管的上、下端分别与气管相沟通; V型虽无EA但存在TEF, 又称H型。其中III型最为常见, 占总数的90%左右, 另外4型仅为总数的10%左右<sup>[6]</sup>。I型因无TEF, II型虽有瘘但吞咽的气体均不能进入胃肠道, 因而生后腹部不膨隆, 摄腹部X线平片可无气体影, 其他各型均可见腹部膨隆且腹部X线平片可见气体影。

各型EA/TEF均需手术才能矫治, 但手术前明确食管缺失段的距离是非常重要的, 便于根据缺失段的长短选择手术方式和是否分期手术, 因此又根据食管缺失段的长度分为缺失<2.0 cm并可一期吻合的短段型、缺失2.0-3.5 cm的长段型和>3.5 cm的超长段型<sup>[7]</sup>, 后二者的手术修复较为困难且治疗周期较长, 可选择延期一期吻合、二期修复或食管替代术。经鼻(口)胃管造影可明确EA/TEF的诊断和初步分型, 但难以得知食管缺失段的长度, 以往多在剖胸探查和胃造瘘的基础上同时经胃管和造瘘管注射造影剂摄X片, 可准确测量食管显影两盲端间的距离, 现在鼻(口)胃管造影的基础上通过高分辨率B超和多层螺旋CT(multislice helical CT, MSCT)三维重建及容积再现技术能显示食管缺失段的长度<sup>[8,9]</sup>, 因此, 术前有条件应作MSCT扫描, 既无创也准确。

## 2 EA/TEF手术的策略

随着术前EA/TEF分型诊断技术和对食管缺失段长度测量准确性的提高, 以往常规将胃造瘘术作为分期一期手术已不再常规推荐, 因为多数EA/TEF均能一期修复, 但是EA/TEF常合并其他畸形或为早产儿、低体质量儿或极低体质量儿, 或因生后不能及时作出EA/TEF的诊断并采取恰当有效的护理指导, 导致发生吸入性肺炎等, 这些因素都将使治疗的决策和实施变得更加困难。尽管随着诊疗措施的增加和技术的提高, 体质量和肺炎已不再是影响预后的重要因素, 但低体质量伴有严重心血管畸形者却是与手术成活率关系较为紧密的因素, 尤其是体质量<1500 g且合并严重的心血管畸形者, 手术存活率降低, 生存质量也较差<sup>[10,11]</sup>。

#### □ 相关报道

在对EA段的术前测量中, 苏鹏俊等和汪松等分别描述了高频超声和多层螺旋CT的应用及结果, 而郑珊等、黄金狮等和Huh等分别报道长段型EA手术治疗中延期一期吻合中内或外牵引的应用和胸腔镜技术的应用; Schneider等和Chang等报告了法国和韩国EA术后近期的随访结果, 而Kovesi等及Huynh-Trudeau等均分别报告了远期甚至到成人的随访结果; Maghsoudlou等报告了食管干细胞的研究结果。



食管本身是修复EA/TEF最好的材料<sup>[6]</sup>, 一期或延期一期吻合术应作为首选的修复方式. 对于绝大多数III型(包括IIIA和IIIB两个亚型)均可在结扎并修补TEF后作食管一期吻合术尤其是食管缺失段<1.5 cm的IIIB型, 大部分IIIA型和部分长段型可经努力后一期吻合即食管延长吻合或延期一期吻合术, 均有相应成功的经验值得借鉴, 有游离食管延长、近端食管瓣翻转、食管肌层螺旋切开延长等, 对于经游离后仍难以进行吻合者, 内牵引或外牵引1 wk后再吻合即延期一期吻合术也有成功的经验<sup>[12-14]</sup>. III型中IIIB型多见, 缺失段短, 可直接吻合, 对吻合口的血供影响较小且吻合张力不大, 术后发生并发症较少, 生活质量较高, 但对于缺失段>1.5 cm者或经延长后的吻合仍有张力者, 发生吻合口瘘或狭窄的机会增加. 当然, 除了吻合口血供和张力外, 吻合技术是最为重要的防止吻合口瘘和狭窄的措施, 通常采用的是黏膜对黏膜的一层吻合, 进行二层吻合者, 瘘和狭窄的机会增加<sup>[1,3,15]</sup>. 有的作者报告通过闭锁两盲端交叉“+”字切开后嵌合吻合合法对预防狭窄是有帮助的<sup>[16]</sup>.

对于超长段型难以作一期或延期一期吻合者可选择分期手术或食管替代术<sup>[17]</sup>. 分期手术中, 一期完成胃造瘘并经肠营养, 食管上端持续牵引, 术后采取头低脚高位刺激食管生长, 加强营养支持并积极预防吸入性肺炎, 8 wk后再行食管吻合术或食管替代术<sup>[12]</sup>, 这可降低新生儿期手术的风险, 不仅手术安全而且术后并发症也相对较少; 食管替代材料可根据术者经验选择管状胃、全胃、结肠、小肠或回盲部进行替代<sup>[18]</sup>. 由于长段型手术修复困难, 除进行延期一期吻合或自身器官替代外, 组织工程食管将可能是解决该问题的努力方向, 目前已有作者<sup>[19]</sup>开始研究食管干细胞的分离、培养, 但仍处于探索阶段, 一旦获得成功, 将给长段型EA的修复更多选择.

另有作者报道<sup>[20]</sup>一种特殊类型即闭锁近端食管盲端缺失并气管远端食管瘘, 但尚未看到对此类型EA修复成功的报道, 当然, 先作TEF修补和胃造瘘并进行肠内营养是挽救患儿生命的必要措施.

随着腔镜技术的发展和越来越广泛, 胸腔镜下食管吻合术已应用于各型EA的修复, 其中在长段型修复中的应用已凸显微创

的优势<sup>[13,21,22]</sup>.

尽管食管本身是最理想的修复EA的材料, 也有越来越多的分期或延期一期吻合成功修复长间隙EA的报道, 但长间隙EA术后狭窄的机会较多, 切除狭窄段后仍可能再狭窄<sup>[23]</sup>, 而且发生胃食管反流、吞咽困难等其他并发症的机会也增多, 因此, 针对食管缺失达到或超过6个椎体的超长段EA根治手术的选择, 除了术者的经验和可利用的便利条件外, 食管替代术可能在提高手术效果和远期生存质量上更有优势.

### 3 术后并发症和处置

文献报道术后并发症的发生率差异较大, 包括结构性和功能性的问题, 但吻合口瘘和狭窄仍是围手术期和1年内主要、重要而且需要进行处置的并发症, 其他并发症如胃食管反流等仅极少数需要手术介入<sup>[3,24-28]</sup>, 随着全静脉肠外营养和经空肠营养管肠内营养支持的进展<sup>[29]</sup>, 未继发胸腔感染的吻合口瘘已不再是威胁生命的并发症, 但由于长段型EA修复成功的病例积累逐渐增多, 食管延长吻合术的应用等, 术后食管狭窄的报道也增加, 其中端端吻合术后吻合口狭窄的发生率较食管胃管吻合者多<sup>[3,6,30]</sup>, 而这仍是影响生活质量并需要积极处理的问题.

食管扩张术是被普遍采用处置术后食管狭窄的方法, 该方法不仅需要频繁实施, 而且痛苦较明显, 也由于操作技巧问题, 食管穿孔、TEF复发等时有发生<sup>[31,32]</sup>, 内镜下超声和食管扩张不仅可以诊断狭窄的原因并可获得较理想的扩张效果, 而且可降低食管穿孔的发生率<sup>[33,34]</sup>. 以往, 对于严重瘢痕食管狭窄可选择狭窄段切除再吻合, 但仍难以避免再度狭窄<sup>[23]</sup>, 为此有作者报道<sup>[2]</sup>植入食管支架可使食管得以持续扩张并缓解吞咽困难的状况.

尽管吻合口瘘和狭窄仍是EA术后常见的并发症, 但由于越来越多的长段型EA得以治疗, 术后并发症的发生率也增加, 有的甚至达到100%, 尤以超长段缺失型为著<sup>[7]</sup>, 而有的并发症是在患者生长发育过程中逐渐显现, 虽然多数均可通过保守治疗而长期缓解, 有的并发症却长期困扰患者的生活, 导致营养不良、生长发育迟滞等<sup>[35-38]</sup>, 有的甚至需手术如采用Nissen手术治疗返流等, 因此, EA术后患者需

### □创新盘点

本文作为二次文献, 聚焦目前已报道的关于EA术前分型诊断, 对EA段的测量、长段型EA根治手术方式及手术并发症等的原始报道, 针对长段型EA的诊断和治疗方法进行评价, 为长段型EA的手术决策提供了依据.

### □应用要点

随着长段缺失型EA手术成功的积累增多, 相关的并发症也随之增加, 本文的撰写对如何更合理的选择长段型的根治手术和减少并发症具有积极意义, 尤其倡导对超长段缺失型EA根治手术的决策需要循证化.



# □名词解释

延期一期吻合术: 是指在实施食管吻合术前或术中确定为长段型或经游离后闭锁食管两盲端间仍有一定距离难以完成端吻合时, 先作内牵引或外牵引, 1 wk后再实施的食管吻合术。

长期甚至终生随访。

## 4 结论

随着诊疗方法的发展和技术的提高, 术前可对EA/TEF作出明确的分型诊断并准确测量食管缺失段的长度, 为长段型EA的手术决策提供了依据, 食管吻合术、食管替代术及胸腔镜技术等的应用不仅使长段型EA得以治疗, 而且手术存活率达到了较高的水平, 但在积累越来越多长段型EA/TEF成功修复经验的同时, 需重视与之有关的术后并发症, 对超长段缺失型EA根治手术的决策也需循证化。

## 5 参考文献

- Askarpour S, Peyvaste H, Javaherizadeh H, Askari N. Evaluation of risk factors affecting anastomotic leakage after repair of esophageal atresia. *Arq Bras Cir Dig* 2015; 28: 161-162 [PMID: 26537137 DOI: 10.1590/S0102-67202015000300003]
- Gebrail R, Absah I. Successful Use of Esophageal Stent Placement to Treat a Postoperative Esophageal Stricture in a Toddler. *ACG Case Rep J* 2014; 2: 61-63 [PMID: 26157909 DOI: 10.14309/crj.2014.86]
- Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, Podevin G, Sfeir R, Fouquet V, Jacquier C, Lemelle JL, Lavrand F, Becmeur F, Petit T, Poli-Merol ML, Elbaz F, Merrot T, Michel JL, Hossein A, Lopez M, Habonimana E, Pelatan C, De Lagausie P, Buisson P, de Vries P, Gaudin J, Lardy H, Borderon C, Borgnon J, Jaby O, Weil D, Aubert D, Geiss S, Breaud J, Echaieb A, Languepin J, Laplace C, Pouzac M, Lefebvre F, Gottrand F, Michaud L. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 206 [PMID: 25496976 DOI: 10.1186/s13023-014-0206-5]
- IJsselstijn H, Gischler SJ, Toussaint L, Spoel M, Zijp MH, Tibboel D. Growth and development after oesophageal atresia surgery: Need for long-term multidisciplinary follow-up. *Paediatr Respir Rev* 2016; 19: 34-38 [PMID: 26438973 DOI: 10.1016/j.prrv.2015.07.003]
- Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. Revisional surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 250-254 [PMID: 25638612 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.004]
- Chang EY, Chang HK, Han SJ, Choi SH, Hwang EH, Oh JT. Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 43-49 [PMID: 22792533 DOI: 10.4174/jkss.2012.83.1.43]
- Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V, Pandey A, Upadhyaya AD. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 767-771 [PMID: 17579871 DOI: 10.1007/s00383-007-1964-0]

- 苏鹏俊, 袁宇航, 张志波, 黄英, 王大佳. 高频超声在诊断先天性食管闭锁并气管食管瘘中的价值. *中华小儿外科杂志* 2014; 35: 586-589
- 汪松, 尹传高, 胡俊, 王昶, 刘翔. MSCT诊断食管闭锁合并远端气管-食管瘘. *中国医学影像技术* 2015; 32: 554-557
- Zani A, Wolinska J, Cobellis G, Chiu PP, Pierro A. Outcome of esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in extremely low birth weight neonates (< 1000 grams). *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 83-88 [PMID: 26519042 DOI: 10.1007/s00383-015-3816-7]
- Hannon EJ, Billington J, Kiely EM, Pierro A, Spitz L, Cross K, Curry JI, De Coppi P. Oesophageal atresia is correctable and survivable in infants less than 1 kg. *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 571-576 [PMID: 27090660 DOI: 10.1007/s00383-015-3851-4]
- 沈淳, 郑珊, 李凯, 刘小舟, 朱海涛, 孙松, 肖现民. I型食管闭锁延期根治手术临床经验总结. *中华小儿外科杂志* 2014; 35: 564-568
- van der Zee DC, Gallo G, Tytgat SH. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc* 2015; 29: 3324-3330 [PMID: 25669641 DOI: 10.1007/s00464-015-4091-3]
- Bairdain S, Hamilton TE, Smithers CJ, Manfredi M, Ngo P, Gallagher D, Zurakowski D, Foker JE, Jennings RW. Foker process for the correction of long gap esophageal atresia: Primary treatment versus secondary treatment after prior esophageal surgery. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 933-937 [PMID: 25841281 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.010]
- Askarpour S, Ostadian N, Peyvaste H, Alavi M, Javaherizadeh H. End-to-end versus end-to-side anastomosis in the treatment of esophageal atresia or tracheo-esophageal fistula. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29: 48-49 [PMID: 27120740 DOI: 10.1590/0102-6720201600010012]
- Melek M, Cobanoglu U. A new technique in primary repair of congenital esophageal atresia preventing anastomotic stricture formation and describing the opening condition of blind pouch: plus ("+") incision. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 527323 [PMID: 21687616 DOI: 10.1155/2011/527323]
- Lee HQ, Hawley A, Doak J, Nightingale MG, Hutson JM. Long-gap oesophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and oesophageal replacement with gastric tube. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1762-1766 [PMID: 25487479 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.017]
- Gallo G, Zwaveling S, Van der Zee DC, Bax KN, de Langen ZJ, Hulscher JB. A two-center comparative study of gastric pull-up and jejunal interposition for long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 535-539 [PMID: 25840058 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.026]
- Maghsoudlou P, Ditchfield D, Klepacka DH, Shangaris P, Urbani L, Loukogeorgakis SP, Eaton S, De Coppi P. Isolation of esophageal stem cells with potential for therapy. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 1249-1256 [PMID: 25354803 DOI: 10.1007/s00383-014-3615-6]
- Harjai MM, Badal S, Khanna S, Singh AK. Absent upper blind Pouch in a case of tracheo-esophageal fistula. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015; 20: 37-39 [PMID: 25552830 DOI: 10.4103/0971-9261.145543]



- 21 黄金狮, 陈快, 陶俊峰, 樊纬, 刘智文, 徐美汉, 陶强. 延期一期胸腔镜下食管吻合术治疗先天性 I 型食管闭锁二例. *中华小儿外科杂志* 2014; 35: 631-633
- 22 Lee S, Lee SK, Seo JM. Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: overcoming the learning curve. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1570-1572 [PMID: 25475795 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.04.016]
- 23 Dall'Oglio L, Caldaro T, Foschia F, Faraci S, Federici di Abriola G, Rea F, Romeo E, Torroni F, Angelino G, De Angelis P. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 212-219 [PMID: 26962403 DOI: 10.4253/wjge.v8.i4.212]
- 24 Dingemann C, Dietrich J, Zeidler J, Blaser J, Gosemann JH, Ure BM, Lacher M. Early complications after esophageal atresia repair: analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Dis Esophagus* 2016; 29: 780-786 [PMID: 25893931 DOI: 10.1111/dote.12369]
- 25 Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; 126: 915-925 [PMID: 15364774 DOI: 10.1378/chest.126.3.915]
- 26 Huynh Trudeau V, Maynard S, Terzic T, Soucy G, Bouin M. Dysphagia among adult patients who underwent surgery for esophageal atresia at birth. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 91-94 [PMID: 25803019 DOI: 10.1155/2015/787069]
- 27 Allin B, Knight M, Johnson P, Burge D. Outcomes at one-year post anastomosis from a national cohort of infants with oesophageal atresia. *PLoS One* 2014; 9: e106149 [PMID: 25153838 DOI: 10.1371/journal.pone.0106149]
- 28 Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *J Pediatr* 2010; 156: 755-760 [PMID: 20123142 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.038]
- 29 Bawa M, Menon P, Mahajan JK, Peters NJ, Garge S, Rao KL. Role of feeding jejunostomy in major anastomotic disruptions in esophageal atresia: A pilot study. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2016; 21: 24-27 [PMID: 26862291 DOI: 10.4103/0971-9261.165843]
- 30 Huh YJ, Kim HY, Lee SC, Park KW, Jung SE. Comparison of outcomes according to the operation for type A esophageal atresia. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 83-90 [PMID: 24761413 DOI: 10.4174/astr.2014.86.2.83]
- 31 Jain P, Debnath PR, Jain V, Chadha R, Choudhury SR, Puri A. Multiple anastomotic complications following repair of oesophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a report of two cases. *Afr J Paediatr Surg* 2011; 8: 244-248 [PMID: 22005378 DOI: 10.4103/0189-6725.86075]
- 32 Chauvet C, Bonnard A, Mosca A, Bellaïche M, Philippe-Chomette P, Viala J. Post-Surgical Perforation of the Esophagus Can be Treated Using a Fully-Covered Stent in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print] [PMID: 27082103 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001235]
- 33 Terui K, Saito T, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Endoscopic management for congenital esophageal stenosis: A systematic review. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 183-191 [PMID: 25789088 DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.183]
- 34 Chapuy L, Pomerleau M, Perreault P, Faure C. Mucosal bridge as a cause of dysphagia after surgery for esophageal atresia. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 350 [PMID: 25157523 DOI: 10.1155/2014/419641]
- 35 Koziarkiewicz M, Taczalska A, Jasinska-Jaskula I, Grochulska-Cerska H, Piaseczna-Piotrowska A. Long-term Complications of Congenital Esophageal Atresia, Single Institution Experience. *Indian Pediatr* 2015; 52: 499-501 [PMID: 26121726 DOI: 10.1007/s13312-015-0664-4]
- 36 Sistonen S, Malmberg P, Malmström K, Haahtela T, Sarna S, Rintala RJ, Pakarinen MP. Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults. *Eur Respir J* 2010; 36: 1106-1112 [PMID: 20351029 DOI: 10.1183/09031936.00153209]
- 37 Bakal U, Ersoz F, Eker I, Sarac M, Aydin M, Kazez A. Long-Term Prognosis of Patients with Esophageal Atresia and/or Tracheoesophageal Fistula. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 401-404 [PMID: 26558918 DOI: 10.1007/s12098-015-1930-0]
- 38 Connor MJ, Springford LR, Kapetanakis VV, Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care--step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. *Am J Surg* 2015; 209: 747-759 [PMID: 25605033 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.019]

**同符评价**  
本文对EA/TEF的分型诊断, 食管缺失段长度测量在治疗中的应用及术后并发症的处理进行系统综述, 对EA/TEF的临床诊疗具一定指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊





## 如何提高肝胆胰手术的安全性

王坚, 陈炜

■背景资料  
随着手术器械、材料进展和理念的更新, 肝胆胰外科正朝着更精准、更微创、更规范和快速康复的方向发展。然而, 肝胆胰解剖、生理、病理和临床表现极为复杂, 因而肝胆胰外科手术在现今的消化外科手术中仍然最具挑战性。

王坚, 陈炜, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科上海市 200127

王坚, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰疾病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 本文写作主要由王坚完成; 陈炜为参与者。

通讯作者: 王坚, 教授, 主任医师, 200127, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科。  
[dr\\_wangjian@126.com](mailto:dr_wangjian@126.com)  
电话: 021-68383713

收稿日期: 2016-05-04  
修回日期: 2016-06-13  
接受日期: 2016-06-20  
在线出版日期: 2016-12-08

### How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery?

Jian Wang, Wei Chen

Jian Wang, Wei Chen, Department of Biliary-pancreatic Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jian Wang, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-pancreatic Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 160 Pujian Road, Pudong New District, Shanghai 200127, China. [dr\\_wangjian@126.com](mailto:dr_wangjian@126.com)

Received: 2016-05-04  
Revised: 2016-06-13  
Accepted: 2016-06-20  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

The diversity of disease spectrum, anatomical variability, pathophysiological complexity, and the invasiveness and uncertainty of hepato-bilio-pancreatic diseases pose a great challenge

to hepato-bilio-pancreatic surgeons and result in a high incidence of perioperative complications. To ensure the safety of operation is an eternal issue of hepato-bilio-pancreatic surgery. The technique of hepato-bilio-pancreatic surgery is complicated, and the concept of minimally invasive surgery and enhanced recovery after surgery (ERAS) puts forward higher requirements for hepato-bilio-pancreatic surgery. Therefore, hepato-bilio-pancreatic surgeons should pay attention to the balance of minimal invasiveness between operation mode and the incision. ERAS should be started with simple diseases and be developed at a steady pace. Standardized training is the key to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery and precision surgery is an effective method. Accurate preoperative assessment, meticulous preoperative preparation, precise surgical planning, accurate operation and excellent postoperative management can help achieve the aims of best plan, lowest cost, minimum invasiveness and fastest recovery.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Safety; Operation; Minimally invasive; ERAS; Precision surgery

Wang J, Chen W. How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4542-4548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4542.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4542>

### 摘要

肝胆胰疾病谱的多样性、解剖的变异性、

□同行评议者  
田虎, 主任医师, 山东省千佛山医院普外中心肝胆外二科; 沈世强, 教授, 武汉大学人民医院普外科



病理生理的复杂性、疾病的侵袭性和疾病性质的不确定性导致肝胆胰手术难度大, 围手术期并发症发生率高。保证手术安全性是肝胆胰手术的永恒主题。肝胆胰手术技术复杂, 微创和加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念的提出对肝胆胰手术提出更高的要求, 应注意术式微创和切口微创效应的平衡, 在开展ERAS时应从简单疾病入手, 稳步发展。规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键, 精准外科是提高肝胆胰手术安全性的有效手段。通过精确的术前评估、精细的术前准备、精密的手术规划、精准的手术操作和精良的术后管理, 才能达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 安全性; 手术; 微创; 加速康复; 精准外科

**核心提要:** 肝胆胰手术难度大, 技术复杂, 围手术期并发症发生率高, 保证手术安全是永恒主题, 微创和加速康复理念又对手术提出更高的要求。规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键, 精准外科是提高肝胆胰手术安全性的有效手段。

王坚, 陈炜. 如何提高肝胆胰手术的安全性. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4542-4548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4542.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4542>

## 0 引言

肝胆胰手术是普外科最具挑战性和风险性的手术。近年来随着手术理念的更新, 手术器械的发展和手术材料的改进, 虽然肝胆胰手术禁区不断被打破, 手术难度也不断提高, 肝胆胰手术正朝着更精准、更微创、更规范和加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)的方向发展<sup>[1]</sup>, 但是手术安全性仍是永恒的主题。以开展近一百年的胰十二指肠切除术为例, 虽然其已是个十分成熟的术式, 但即使在大型肝胆胰诊治中心, 如美国John Hopkins医院Cameron等<sup>[2]</sup>总结了其2000例胰十二指肠切除术, 围手术期并发症率为45%, 死亡率为1.4%。其中胰漏的发生率为15%、术后迟发性出血发生率为2%、胃瘫发生率为21%、伤口感染发生率为11%、乳糜漏1%, 再次手术率3.5%。由

上可见如何兼顾手术的彻底性和手术安全性的平衡, 以最小的手术创伤换取患者最快捷的康复, 并且降低手术并发症, 提高长期疗效仍是肝胆胰外科界长期努力与奋斗的目标。

## 1 认识肝胆胰疾病的复杂性是提高手术安全性的前提

**1.1 疾病的多样性** 肝胆胰外科疾病涵盖炎症、结石、肿瘤、创伤、先天变异和寄生虫等多种类型, 疾病谱广。每一种疾病都有不同的解剖特点和病理生理进程, 有着不同的手术目标、手术路径和手术方式。加之不同疾病之间常互相转化、互相促进, 如肝内胆管结石常并发胆道炎症<sup>[3]</sup>, 而长期炎症既会引起胆道肿瘤<sup>[4]</sup>, 又会引起肝门胆管狭窄、黏连, 进而增加手术难度<sup>[5]</sup>。简单疾病首次处置不当, 常成为疑难复杂病例, 如胆囊切除时损伤胆管, 就会引起胆漏、损伤性胆管狭窄、阻塞性黄疸和反复胆管炎等, 导致术后再次手术, 且手术难度显著增加<sup>[6]</sup>。

**1.2 解剖的变异性** 肝胆胰区域的解剖是腹腔解剖最复杂的区域。胆管、胰管与血管系统, 如肝动脉、肠系膜上静脉、门静脉、肝静脉纵横交错, 形成立体网络结构。各种脉管又存在诸多的空间位置变异、属支变异和起源变异等各种变异组合。其中肝门区与胆胰肠结合部又是解剖变异最多的区域。例如肝门区胆管汇合方式至少有6型, 胆囊管汇入肝总管的方式至少有4种<sup>[7]</sup>, 肝内门静脉的变异有I-IV型<sup>[8]</sup>。如果术前与术中未能正确发现这些变异, 常会造成术中误伤正常解剖结构<sup>[9]</sup>。临床上应特别重视以下几种变异情况: (1)肝门区胆管走行与胆囊管汇入方式的变异, 如: 右叶肝管汇入胆囊管、胆囊管汇入右副肝管、右后肝管与左肝管汇合, 这是胆囊切除与肝脏切除中胆管损伤的重要原因; (2)右肝动脉起自肠系膜上动脉, 胆管离断时极易损伤右肝动脉造成右肝缺血, 术后发生肝功能不全及胆道并发症; (3)右肝动脉在右肝管前方通过, 行肝门板分离时极易损伤; (4)左右肝动脉低位分叉或右肝动脉起源于胃十二指肠动脉, 在行胰十二指肠切除, 离断胃十二指肠动脉时易损伤; (5)左肝动脉发自胃左动脉, 行小网膜离断时应注意保护; (6)十二指肠壶腹部变异, 65%人体中壶腹部位于十二指肠降部中1/3, 其余位于十二指肠降部上

**■ 研究前沿**  
肝胆胰疾病具有复杂性、多样性和不确定性。面对复杂的肝胆胰手术, 如何以最小的创伤使病患获得最大的康复, 从而提高手术的安全性和长期疗效, 是肝胆胰外科界共同奋斗的目标。



**□ 创新盘点**

本文系统阐述了在肝胆胰疾病复杂多样性、围手术期并发症发生率高、微创和加速康复理念提出的前提下, 如何通过规范化培训和精准外科实践, 以提高肝胆胰外科手术的安全性。

或下1/3, 甚至位于横部起始部。如果不注意上述解剖变异, 探查胆总管远端时, 探条容易穿透胆总管, 甚至伤及胰腺及十二指肠。

正确掌握解剖变异既能防止误伤正常结构, 提高手术安全性, 也能合理利用解剖变异, 设计个体化手术, 提高手术安全性。如我们曾遇到一例特殊类型的IIIA型肝门胆管癌, 其右后肝管绕过门静脉后方, 与左肝管汇合, 右前门静脉与门静脉左支汇合后再与右后门静脉汇合。右肝动脉起自肠系膜上动脉。利用此解剖变异, 我们行V、VIII段肝叶切除即达到肝门胆管癌根治效果, 避免行右半肝切除, 保留了VI、VII段肝脏, 减少了切肝脏体积, 提高了手术安全性。

**1.3 病理生理的复杂性** 阻塞性黄疸是肝胆胰疾病最常见的病理生理改变, 引起胆道感染、凝血功能障碍、肝功能不全、肝硬化、内毒素血症等<sup>[10]</sup>, 增加手术风险和并发症。肝萎缩与增生、肝硬化、门静脉曲张、门脉海绵样变性, 常导致肝门旋转、术中大出血及术后肝功能衰竭。此时常需先行门静脉高压分流或断流手术, II期实施针对原发病的手术。患者也常因门静脉高压症肝功能不全而丧失手术机会, 并大大增加围手术期并发症率与死亡率。肝脏原有的基础性疾病如病毒性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎等, 如术前准备不当也会增加术后肝功能衰竭的发生率<sup>[11]</sup>。

**1.4 疾病的侵袭性** 肿瘤是肝胆胰常见的疾病, 发现时大多已处中晚期<sup>[12]</sup>, 常侵犯肝动脉、门静脉、腹腔干、肠系膜上动脉而导致无法切除或根治性切除<sup>[13]</sup>。为达R0切除, 常需联合血管切除, 增加了手术创伤和术后并发症, 尤其是当存在阻塞性黄疸的情况下, 术后极易出现肝功能衰竭。例如以肝门胆管癌为例, 联合肝动脉切除未重建者术后胆道并发症发生率达100%, 重建者则下降为20%<sup>[14]</sup>, 但仍高于未联合肝动脉切除者<sup>[15]</sup>。即使良性疾病, 如胰头肿块性胰腺炎, 炎症性血管侵犯造成肠系膜上静脉全维度、全长度的炎性黏连, 比肿瘤的节段性侵犯更难解剖, 手术中更易出血和损伤血管, 继而导致手术寸步难行的局面。

**1.5 疾病性质的不确定性** 即使结合影像学、术前临床生化和肿瘤标志物等多种检查, 许多时候肝胆胰疾病术中仍无法明确疾病性质, 如: 胰头肿块型胰腺炎, 虽然术前经内镜超声活组

织病理检查是定性诊断的金标准, 但仍有15%的胰头部肿块无法区分炎性抑或恶性<sup>[16]</sup>。即使术中探查, 结合细针多点穿刺, 其敏感性也约在90%左右<sup>[17]</sup>。其他又如胆管末端占位、肝门局段性自身免疫性胆管炎等, 面临同样问题, 这势必造成手术方式选择困难, 增加了手术的不确定性。

## 2 顺应现代外科发展趋势是提高肝胆胰手术安全性的新要求

随着医学模式从单纯的生物医学模式转入生物-心理-社会医学模式, 二十一世纪的外科已进入微创外科与精准外科时代, 尤其是ERAS外科理念的提出, 对肝胆胰外科的安全性提出了更高的要求。如何以最小的创伤让患者获得最快速的康复已成为肝胆胰外科的新命题<sup>[18-20]</sup>。

**2.1 微创与手术安全性** 微创不只是指切口小, 而是以最小的手术创伤, 尽量减少患者的不良生理心理反应和对内环境的干扰, 使机体更快恢复到正常生理状态<sup>[21]</sup>。因此微创的疗效是以手术安全性为前提的。微创对于手术安全性提出了更高的要求。例如腹腔镜胆囊切除是微创, 但若腹腔镜胆囊切除时, 造成胆管损伤就变成了“巨创”。随着微创技术的发展和机器人外科的出现, 腹腔镜与机器人辅助胰十二指肠切除术在某些中心均能顺利开展, 而且数量也在逐渐扩大<sup>[22]</sup>。众所周知, 胰十二指肠切除术从术式上讲, 本身即是“巨创”, 而且并发症众多, 如何在微创操作下确保手术安全性, 尤其是确保学习曲线内手术安全性显得十分重要, 因为微创对于患者的效应最多1 wk时间, 而安全性对于患者的效应是终身的。因此对于开展复杂肝胆胰的微创手术更需要经专业培训, 由易至难逐步推进。在患者手术指征的选择上应更加严格, 永远确保“微创与手术的安全性相比安全为先; 微创与长期疗效相比, 长期疗效为先”的原则。在肝胆胰手术的微创效应中, 更应注意切口微创效应与术式微创效应的平衡, 强调术式合理、术式微创的重要性。例如腹腔镜胆囊切除为何一推出即成为胆囊良性疾病治疗的金标准, 因为其手术方式本身创伤小, 同时又能避免原开腹手术的切口创伤, 所以整体而言十分微创。又如胰头良性肿块, 在开腹状态下能行保留十二指肠的胰头切除术, 若腹腔镜下由于技术限制只能做胰十二指肠



切除术, 两者相比哪个更微创呢? 显然从切口大小而言, 腹腔镜更微创, 但从术式上而言, 从对患者长远的利益看, 开腹手术更微创、更安全. 因此微创是一种手术理念, 是一种相对的概念. 开腹也有相对微创的理念, 例如, 对于十二指肠乳头占位性病变, 恶性者行胰十二指肠切除术无可厚非, 但对于良性病变, 显然胰十二指肠切除术因为要切除胆道、十二指肠、胰头部、部分胃和空肠, 手术范围过大了. 而施行十二指肠乳头肿瘤局部切除, 其疗效肯定, 能完整切除肿块、手术创伤小、术后胆胰通路符合生理, 符合微创理念.

总之, 在肝胆胰手术中只有保证手术同质(术中出血量、术后并发症及其严重程度和手术根治的彻底性等)或更优的前提下才能显示微创效应. 所以微创对肝胆胰手术提出更高的安全性要求与标准.

**2.2 ERAS与手术安全性** 自20世纪90年代, 丹麦外科医生Kehlet等<sup>[23]</sup>提出ERAS外科理念后, 逐步被外科界认同. ERAS是指围手术期采用各种干预措施以降低机体应激反应从而促进术后恢复, 是个贯穿术前、术中、术后的综合体系, 是个多学科协作运营模式, 符合MDT的潮流<sup>[24]</sup>. 手术安全性是ERAS的前提和基石, 手术的微创化与精准化为ERAS的实施提供了技术支持. 多模式镇痛减少了患者的疼痛应激, 舒缓了患者对手术的恐惧. 肝胆胰手术围手术期质量控制环节多, 引流管多, 并发症多. 在开展ERAS时应从简单疾病入手, 探索经验, 磨合流程, 制定标准. 例如上海交通大学医学院附属仁济医院先从腹腔镜胆囊切除日间手术做起, 制定相应ERAS流程, 再过渡到复杂的大型肝胆胰手术<sup>[25]</sup>. 2016年《中华消化外科杂志》刊出了肝胆胰外科术后ERAS专家共识, 分别从术前、术中、术后和出院标准4个方面进行了规范. 我们认为在肝胆胰ERAS实施过程中, 永远以患者的安全性为核心, 遵循组织创伤应激和组织修复愈合的病程规律, 注意患者的个体差异与疾病差异, 稳步开展, 扩大样本, 积累经验, 不断完善.

**2.3 规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键** 无论传统开腹手术还是腹腔镜、机器人手术, 术者永远是肝胆胰手术的决策者与实施者, 术者的经验、技术、习惯、态度和理念是决定手术安全性的关键. 一个成熟的肝胆

胰外科医生应该拥有扎实的专科及多学科知识背景, 对疾病有综合判断与评估能力, 有精确的影像学读片能力, 有娴熟的手术技术, 有丰富的处置并发症的经验, 有勇于挑战手术难度的勇气和认真负责、精益求精的手术风格. 仅从手术技术讲, 一个优秀的肝胆胰外科医生应掌握肝脏外科技术、胃肠外科技术、血管切除吻合技术、内镜技术[如胆道镜、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等], 术中超声技术、各种吻合技术、胰腺外科技术等等<sup>[26-28]</sup>. 尤其是微创外科的兴起, 腹腔镜下解剖、暴露、缝合、打结技术的掌握, 都需要在知名的肝胆胰外科中心经过多年的严格的规范化培训才能完成<sup>[29]</sup>. 十年磨一剑, 一个优秀肝胆胰外科医生的培养, 至少需十年的专业化训练, 而且需要终生的学习与提高, 实践与领悟. 因此我们认为应结合基地医生与专科医生培训制度, 学习美国的fellow制度, 结合我国国情, 制定多层次, 终身职业培训体系, 充分发挥大型肝胆胰疾病诊治中心的诊疗培训的辐射能力. 对于一些疑难复杂的肝胆胰患者, 应及时转运至大型肝胆胰中心治疗, 这是对患者的安全负责. 例如, 以胆道损伤的修复成功率为例, 有文献报道, 在有经验的专科医院, 修复的成功率高达79%, 甚至超过90%, 明显高于非专科医院的27%<sup>[30]</sup>.

**2.4 精准外科是提高肝胆胰外科手术安全性的有效手段** 精准外科是个系统工程, 涵盖病情评估、临床决策、手术规划、手术作业和围手术期管理的全过程<sup>[31]</sup>. 包括手术前对患者进行认真评估, 根据患者情况、技术条件、治疗指南为患者制定最优化的个体化的手术方案<sup>[32]</sup>; 手术中运用先进的手术器械和精准的操作技术, 避免出现大出血、吻合口瘘等手术并发症; 手术后的精细管理、及早发现和处理手术并发症. 精准外科的实施能最大程度满足目标病灶清除的彻底性、剩余器官功能代偿状况及手术创伤侵袭程度三者之间的平衡, 从而最大程度提高手术安全性<sup>[31]</sup>. 通过实施精准外科, 达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标.

**2.4.1 精确的术前评估:** 包括影像学评估和手术安全性评估. 影像学评估: 应用超声、CT、磁共振等影像学手段<sup>[33]</sup>, 一方面可充分评估病

**应用要点**  
应用精准外科理念, 可提高肝胆胰手术安全性, 达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标. 同时, 本文对外科医师的规范化培养, 具有指导意义.



□ 同行评价  
本文概念新颖、  
内涵丰富、覆盖  
面广, 对外科医师  
的培养和教育有  
积极意义。

变的可切除性, 尤其对于恶性肿瘤. 通过各种影像学手段, 结合三位重建软件技术, 大体可判断病变对周围脏器的侵犯范围, 对周围血管(动、静脉)侵犯的分级以及有无淋巴结和远处的肿瘤转移等<sup>[34,35]</sup>. 通过结合评估, 制订最佳手术路径和手术方案, 提高手术精准度. 我们曾诊治一例胆囊癌侵犯肝门的患者, 肿瘤侵犯门静脉右支并完全包绕肝动脉, 读片后我们发现该病例左肝动脉发自胃左动脉, 这样行右半肝切除时, 切除肝固有动脉, 就不用担心残余左肝血供.

安全性评估主要针对患者对麻醉和手术的耐受性, 以及预判术后脏器的代偿能力. 对于肝胆胰手术而言, 鉴于大部分患者存在阻塞性黄疸和需要肝脏切除, 因此, 残肝体积和代偿功能的评估尤为重要. 大范围肝脏切除的肝功能耐受标准及评估方案可依据中华医学会肝胆外科学组制订的相关指南操作<sup>[36]</sup>, 但尽量不要挑战20%剩余肝体积的极限. 麻醉、全身和营养状况评估, 可运用相关评分共识, 参见相关指南<sup>[37]</sup>.

已有许多手术风险预测评分系统, 但在肝胆胰手术中应用最广的是死亡率和并发症发生率的生理学和手术严重性评分(physiologic and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity, POSSUM)和改良POSSUM评分(improved POSSUM scoring system, P-POSSUM)<sup>[38]</sup>. 然而, 由于POSSUM和P-POSSUM评分系统对于肝胆手术风险的预测能力还是有限, 目前的临床应用中, 这些评分系统的预测结果仅能作为临床治疗的参考指标, 而无法决定个体患者的治疗方案<sup>[39]</sup>.

**2.4.2 精细的术前准备:** 术前合并基础疾病的患者, 应积极加以治疗, 控制血糖、血压, 改善心肺功能. 纠正贫血和低蛋白血症. 阻塞性黄疸将严重影响手术安全性和术后肝功能恢复, 对于需要大范围肝脏切除、手术时间长、创伤大和难度高的肝门手术, 术前血总胆红素超过200  $\mu\text{mol/L}$ , 需术前减黄<sup>[40]</sup>. 术前减黄应以经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)引流为主, 不提倡行ERCP下支架引流, 后者易引起逆行胆道感染和引流不畅<sup>[41]</sup>. 由于肝门疾病常导致左右肝管分隔, 应行左右肝管多支胆管PTCD引流, 至少要引流保留侧肝脏的胆管. 如

果残肝体积不足以维持正常生理功能, 术前可采用患侧门静脉栓塞的方法促进残肝增生<sup>[42]</sup>.

**2.4.3 精密的手术规划:** 根据患者的影像学评估病情和全身状况, 应对手术切除范围、手术路径、手术方式等作出规划, 预估手术中可能出现的困难情况, 作出预案. 术中应根据探查所见, 再次评估, 必要时调整手术规划, 以减少手术盲目性, 提高手术安全性.

**2.4.4 精准的手术操作:** 精准的手术操作, 减少术中出血是提高手术安全性的重要步骤, 也是减少术后并发症, ERAS的决定性环节. 手术应追求精细解剖, 摒弃盲目求快的风格. 解剖应层次分明, 逐层递进. 病灶切除应完整、彻底, 吻合应规范精准. 手术路径是决定手术精度, 防止术中大出血的关键环节. 对于侵犯血管的病灶, 应循血管解剖, 游离出未受肿瘤侵犯的血管上下段, 予以控制, 再处置病灶. 我们最近提出的肝门显露技术, 肝外、肝内顺逆结合的解剖路径, 能在敞开肝门板的前提下, 充分显露肝门病灶与血管、胆管的关系, 从而大大提高围肝门疾病手术的切除率和安全性<sup>[43]</sup>. 合理运用新的设备和器械如超声吸引刀、能量平台、超声刀和吻合器等有助于提高手术精准度<sup>[44]</sup>. 尤其是手术缝线选择, 对于吻合质量十分重要. 对于胆肠吻合, 提倡用适宜粗细的PDS线. 提倡手术全程使用带针的可吸收线, 由于缝线光滑, 针尖损伤小, 可减少组织创伤.

**2.4.5 精良的术后管理:** 术后管理是保证手术安全性的一个重要环节. 若能早期诊断和有效治疗并发症, 有助于减轻并发症导致的不良后果, 降低围手术期死亡率. 需要注意管控以下常见并发症: 胆漏、胰漏、胃排空障碍、腹腔内或消化道出血、腹腔积液、腹腔感染、肺部感染、胸水、肝功能不全和术后全身炎症反应综合征. 胆漏、胰漏是最常见的并发症, 引流不畅还易导致胃排空障碍、腹腔感染、出血等<sup>[45]</sup>. 因此保持引流通畅, 及时进行腹腔积液穿刺是减少腹腔感染, 防止腹腔出血的重要手段.

**2.5 肝功能保护** 术后注意纠正低血压和缺氧<sup>[46]</sup>, 加强营养支持, 纠正水、电解质紊乱, 及时发现和处理术后并发症与感染<sup>[47]</sup>. 术后检查肝功能异常者, 加强保肝药物治疗, 禁用对肝脏有损害的药物.

**2.6 营养支持** 对于术前全身状况差、营养不良的患者术后应继续营养支持, 对于该类患者



以及预判术后可能出现胃排空障碍者, 术中应行空肠营养性造瘘术, 使患者尽早过渡到肠内营养<sup>[48]</sup>.

**2.7 血糖管理** 术后血糖升高的原因多样, 如原先合并糖尿病, 应激性血糖升高, 胰腺部分切除或全胰腺切除等. 因此, 对于肝胆胰大手术, 术后应常规监测并控制血糖, 尤其胰腺切除患者<sup>[49]</sup>.

### 3 结论

面对复杂的肝胆胰手术, 手术安全是达到手术目标和治愈疾病的基础, 精准外科的理念是实现这一目标的保证. 作为一名肝胆胰外科医生, 要把每一台手术都当作一件完美的艺术品来精雕细琢, 精益求精, 尽善尽美, 只有这样, 才能不断提高肝胆胰外科手术的安全性.

### 4 参考文献

- 董家鸿, 张宁. 精准外科. 中华外科杂志 2015; 53: 321-323
- Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 530-536 [PMID: 25724606 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031]
- 吴一武, 杨志伟, 梁建深, 张程亮, 孔庆利. 肝内胆管结石并局部胆管炎症改变42例胆道镜和病理分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2008; 2: 41-45
- 王昊陆, 张超峰, 王坚. 胆管癌的危险因素及相关病理机制. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 594-596
- 彭承宏, 邓侠兴, 张天. 肝门胆管癌手术中的关键技术. 肝胆外科杂志 2014; 22: 321-322, 370
- 黄晓强, 黄志强. 医源性胆管损伤的处理. 中国实用外科杂志 2001; 21: 413-414
- 王钦尧. 胆道与胆胰十二指肠区域外科手术图谱. 北京: 科学出版社, 2013: 15, 20
- Atri M, Bret PM, Fraser-Hill MA. Intrahepatic portal venous variations: prevalence with US. *Radiology* 1992; 184: 157-158 [PMID: 1609075 DOI: 10.1148/radiology.184.1.1609075]
- Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, Estivalet L, Genson PY, Pottecher P, Gehin S, Krausé D, Cercueil JP. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 730-739 [PMID: 26682142 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.10.04]
- 刁同进, 高百春, 蔡宏剑, 官林, 矫学黎, 于茜茜. 恶性阻塞性黄疸临床分析153例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1575-1581
- 丁义涛, 江春平. 肝切除术后肝功能衰竭: 病理生理、危险因素与临床治疗. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 279-282
- 张斌, 吴志勇. 肝门胆管癌的早期诊断. 肝胆胰外科杂志 2007; 19: 124-126
- 李风, 周光文. 2280例肝门胆管癌的荟萃分析. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 171-176
- Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, Torzilli G, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Konishi M, Kinoshita T, Miyagawa S, Kawasaki S. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type

- cholangiocarcinoma. *Surgery* 2000; 127: 498-505 [PMID: 10819057 DOI: 10.1067/msy.2000.104673]
- 梁力建, 赖佳明, 李绍强, 彭宝岗, 殷晓煜, 汤地, 吕明德, 黄洁夫. 103例肝门部胆管癌的外科手术切除治疗. 中华外科杂志 2006; 44: 882-884
- 张太平, 李建, 赵玉沛. 胰头部肿块型慢性胰腺炎的处理对策. 中华消化外科杂志 2014; 13: 244-246
- 廖泉, 赵玉沛. 慢性胰腺炎外科治疗难点探讨. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2011; 5: 30-34
- 黄志强. 微创外科时代胆道外科的前程与归宿. 中华消化外科杂志 2015; 14: 19-22
- 楼文晖, 方圆. 加速康复外科在胰腺外科中的应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 29-32
- 黄志强. 腔镜技术下的肝胆胰外科. 军医进修学院学报 2011; 32: 101-102, 110
- 郑民华, 马君俊. 微创外科技术在普外科的应用与发展. 临床外科杂志 2013; 21: 893-895
- 张宇华, 洪德飞. 微创胰十二指肠切除术: 从腹腔镜到达芬奇机器人手术系统. 中华消化外科杂志 2015; 14: 980-982
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]
- 戴荣国, 魏强, 陈强谱. 加速康复外科理念在肝胆胰外科中应用. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 37-39
- 沈火剑, 李可为, 季福, 丁俊, 陈涛, 杨林华, 何敏, 朱宏毅, 施维锦. 日间腹腔镜胆囊切除术的临床应用分析. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 43-45
- 夏雷, 夏强. 肝脏外科技术进展. 国际科学杂志 2014; 41: 282-284
- 张小明. 血管外科技术在肿瘤切除中的应用. 中华外科杂志 2007; 45: 161-162
- 汪家富, 刘绪舜. 介入超声在胆道外科临床应用现状. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 171-174, 177
- 邓侠兴, 沈柏用, 彭承宏. 胰腺肿瘤的微创治疗. 上海医学 2010; 33: 989-991
- Wu YV, Linehan DC. Bile duct injuries in the era of laparoscopic cholecystectomies. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 787-802 [PMID: 20637948 DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.019]
- 董家鸿. 精准肝脏外科. 中华消化外科杂志 2014; 13: 405-411
- 董家鸿, 项灿宏. 肝门部胆管癌的精准外科手术治疗. 中华消化外科杂志 2013; 12: 170-173
- 许尔蛟, 毛仁, 廖梅, 李凯, 任杰, 苏中振, 郑荣琴, 陈规划. 术中和经皮三维超声胆道造影技术在胆管解剖变异诊断中的价值. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 631-634
- 陈军, 钱叶本. CT三维重建在肝门部胆管癌诊疗中的价值. 肝胆外科杂志 2015; 23: 37-40
- 张正铨, 陈燕浩, 江燕萍, 金朝林, 张树桐. 64层螺旋CT三期增强扫描结合血管成像对胰腺癌诊断及术前评估价值. 实用医学杂志 2011; 27: 1007-1009
- 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 耿小平, 吕文平. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版). 中华消化外科杂志 2011; 10: 20-25
- 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝胆胰外科术后加速康复专家共识(2015版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 1-6
- 刘夕水, 宗明. POSSUM评分系统的临床应用. 肝胆外科杂志 2009; 17: 315-317
- 王昊陆, 王辉, 陈涛, 陈炜, 宋艳艳, 王坚. POSSUM和P-POSSUM评分系统预测肝胆手术风险价值的Meta分析. 中国循证医学杂志 2014; 14: 443-448
- 戴朝六, 许永庆. 肝门胆管癌的术前减黄问题. 临床



- 肝胆病杂志 2012; 28: 502-505
- 41 蔡云峰, 苏树英, 崔伟珍, 费凇, 李杰原. 可切除肝门部胆管癌术前胆道引流方式的选择. 中国普通外科杂志 2011; 20: 844-847
  - 42 嵇武, 马宽生, 董家鸿, 何振平, 黄晓兰. 术前选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除中的应用. 中华肝胆外科杂志 2003; 9: 348-351
  - 43 王坚, 陈炜. 围肝门外科技术在胆道外科的应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 284-287
  - 44 陈焕伟, 甄作均, 苏树英, 蔡云峰, 廖珊. 术中超声和超吸刀在解剖性肝切除中的应用. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 545-546
  - 45 He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected perihilar adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 83-90 [PMID: 23472829 DOI: 10.1111/hpb.12078]
  - 46 陈正斌, 金大龙. 胆道探查术中持续低血压致患者术后死亡的教训. 临床误诊误治 2010; 23: 335-336
  - 47 田毅峰, 王耀东, 周松强, 邱福南, 何协. 胆道术后感染危险因素病例对照研究. 肝胆外科杂志 2006; 14: 382-383
  - 48 吴国豪. 胰腺癌病人围手术期营养支持. 中国实用外科杂志 2004; 24: 264-266
  - 49 龙锦, 葛春林, 郭仁宣, 陆明双, 郭克建, 张莉. 胰腺手术病人术后血糖变化及其意义. 中国实用外科杂志 2006; 26: 121-123

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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



## 蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张 奥

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥, 甘肃中医药大学针灸推拿学院 甘肃省兰州市 730000

严兴科, 教授, 主要从事针灸调节效应机制方面的研究.

基金项目: 甘肃郑氏针法学术交流传承工作室开放基金资助项目, No. LP0128060-kfjj04; 甘肃省高等学校基本科研业务费基金资助项目, No. 甘财教[2013]116-08.

作者贡献分布: 严兴科负责论文立意及文章的撰写; 邢家铭、董莉莉及张奥负责查阅部分文献.

通讯作者: 严兴科, 教授, 730000, 甘肃省兰州市定西东路35号, 甘肃中医药大学针灸推拿学院. [yangxingke@126.com](mailto:yangxingke@126.com)

收稿日期: 2016-05-05  
修回日期: 2016-06-13  
接受日期: 2016-06-20  
在线出版日期: 2016-12-08

### Proteomics technology for evaluating preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustion in gastric ulcer

Xing-Ke Yan, Jia-Ming Xing, Li-Li Dong, Ao Zhang

Xing-Ke Yan, Jia-Ming Xing, Li-Li Dong, Ao Zhang, College of Acupuncture and Moxibustion and Tui-na Massage, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Open Fund of Gansu Zheng Acupuncture Academic Exchanges Heritage Faction Studio, No. LP0128060-kfjj04; Gansu Provincial Basic Research Project for Universities, No. [2013]116-08.

Correspondence to: Xing-Ke Yan, Professor, College of Acupuncture and Moxibustion and Tui-na Massage, Gansu University of Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. [yangxingke@126.com](mailto:yangxingke@126.com)

Received: 2016-05-05

Revised: 2016-06-13  
Accepted: 2016-06-20  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

Proteomics is a discipline that aims to clarify the mechanism of life at the protein level. In recent years, the application of proteomics technology in studying gastric ulcer and evaluating the preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustion has attracted great attention. This article reviews recent advances in the study of the mechanism of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of gastric ulcer from a perspective of proteomics, and discusses the problems encountered in related studies. We believe that proteomics technology will play an important role in further study of the mechanism and regulatory effects of acupuncture and moxibustion in gastric ulcer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proteomics; Acupuncture and moxibustion; Gastric ulcer; Effect

Yan XK, Xing JM, Dong LL, Zhang A. Proteomics technology for evaluating preventative and therapeutic effects of acupuncture and moxibustion in gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4549-4554 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/fu11/v24/i34/4549.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4549>

### 摘要

蛋白质组学是一门在蛋白质水平认识生命机制的学科. 近年来, 应用蛋白质组学技术

### ■背景资料

蛋白质组学已经成为后基因组时代研究的主流, 运用蛋白质组学技术, 对同一疾病不同证候和同一证候不同疾病各类组织和细胞的蛋白质组进行分离、质谱鉴定及生物信息学检索查询, 构建“证候-蛋白质表达谱”, 对于揭示中医证候的科学内涵, 加速中医药现代化有重要意义.

### □同行评议者

吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院



## □ 研发前沿

利用蛋白质组学研究单味中药及中药复方在消化系统疾病中应用的药效和药理作用, 是目前该领域研究的核心, 利用蛋白质组学技术研究中医药治疗消化系统疾病前后蛋白质的蛋白质谱的变化, 在整体水平上评价中药药效, 从而揭示中药的作用靶点和作用过程, 阐明中药多靶点、多层次作用的分子机制。

开展针灸防治胃溃疡效应的研究日益受到重视。本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 并就研究中存在的相关问题进行分析, 认为利用蛋白质组技术研究针灸机制和调节效应是未来针灸研究的重要突破口和发展方向。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白质组学; 针灸; 胃溃疡; 效应

**核心提要:** 蛋白质组学是一门在蛋白质水平认识生命机制的学科。本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 并就研究中存在的相关问题进行分析, 认为利用蛋白质组技术研究针灸机制和调节效应是未来针灸研究的重要突破口和发展方向。

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥. 蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4549-4554  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4549.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4549>

## 0 引言

蛋白质组学是以基因组编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质组的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理过程。其主要包括表达蛋白质组学、功能蛋白质组学和结构蛋白质组学。将蛋白质组学技术应用到胃溃疡的研究中, 从整体上探索胃溃疡的发病机制, 能够为阐明胃溃疡相关中医证候特征的本质提供科学依据, 并对该病的治疗奠定基础。例如, 应用蛋白质芯片技术可对胃溃疡的临床表现进行分析、研究, 并且可用于探讨症状和证候之间的关系, 挖掘其演变规律, 并且更进一步对主要症候进行分子生物学检测, 寻找不同证候间的蛋白质差异表达, 寻找胃溃疡新型证候标志物<sup>[1]</sup>。目前, 针灸作为治疗胃溃疡的有效方法, 其分子机制和生物途径仍不清楚, 现代科学研究的证据不足, 在一定程度上阻碍了针灸现代化的进程。将蛋白质组学技术引入针灸学研究, 契合了针灸多指标、多层次、多靶点的研究需要, 可对阐释针灸效应规律和生物学基础提供有价值的信息; 可为针灸基础研究提供更科学、更符合针灸作用规律的证据, 并对全面系统的揭示针灸学的科学内涵, 促进针灸现代化

有重要意义。

## 1 概述

蛋白质组首先由澳大利亚Macquarie大学的Williams和Wilkins于1994年提出, 指“一个细胞或组织所表达的全部蛋白质”<sup>[2]</sup>。蛋白质组学是指以基因编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理<sup>[3,4]</sup>。应用蛋白质组学技术能够深入探究蛋白质内部的调控机制及蛋白质群组之间相互作用的规律<sup>[5]</sup>。当人体内发生生理或者病理变化时, 必然会导致体内的蛋白质组或者代谢物的蛋白质组发生相应的改变, 通过蛋白质组学技术找到这些新产生的蛋白质或减少甚至消失的蛋白质, 这些蛋白叫做差异蛋白, 是用于研究生理、病理变化的诊断的潜在“靶点”<sup>[6]</sup>。通过对差异蛋白的进一步质谱鉴定, 还可以研究这些差异蛋白的生理、病理作用规律。

随着蛋白质组学的不断发展, 蛋白质组学技术呈现了多样化, 并各自有技术优势, 目前主要有: 双向凝胶电泳加质谱联用技术(two-dimensional gel electrophoresis/mass spectrometry, 2-DE/MS)、差异凝胶电泳技术(difference gel electrophoresis, DIGE)和荧光差异双向凝胶电泳技术(two-dimensional difference gel electrophoresis, 2D-DIGE)、同位素编码亲和和标签技术、抗体微阵列、表面增强激光解析电离飞行时间质谱(surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)(蛋白质指纹图谱技术)、蛋白质芯片、毛细血管电泳技术、高效液相色谱价值谱分析技术(high performance liquid chromatography/mass spectrometry, HPLC/MS)。目前采用最多的是2-DE、2D-DIGE和HPLC/MS技术。2-DE技术具有高通量、高灵敏度、高分辨率的优点, 其不足主要为对低分子及高分子质量的蛋白缺乏灵敏性, 难以对极端酸性和碱性环境下的蛋白质进行分离, 从而无法对低分度的蛋白进行检测<sup>[7]</sup>; 2D-DIGE技术弥补了以上缺陷, 可精确的对蛋白质进行定量分析; SELDI-TOF-MS技术是在2-DE/MS上产生的新技术, 可广泛应用于低丰度小分子生物标志蛋白的筛选<sup>[8,9]</sup>; HPLC/MS技术具有自动化程度高、灵敏度高等特点, 常用于膜蛋白及低

## □ 相关报道

苏丽等利用蛋白质组学及相关技术来研究炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 有利于IBD特异性标志物的筛选、IBD治疗靶点的确定以及判断其病情发展情况, 进一步深入了解IBD的发病机制, 为其诊断、治疗、预后带来新的思路。



丰度蛋白的分离鉴定<sup>[10]</sup>。

近些年, 蛋白质组学技术逐渐应用到中医药的研究中。由于该技术能够对机体内蛋白质进行整体地、定量地、动态地、全方位的研究, 其研究方法所体现的时空性与整体性, 与中医精髓的整体观念十分贴近<sup>[11]</sup>; 同时, 蛋白质组学通过采用高分辨率的蛋白质分离技术及高效率的蛋白质鉴定技术, 可对各种特定情况下的蛋白质谱进行全方位的研究<sup>[12]</sup>, 所以将蛋白质组学技术应用到针灸调节效应的研究中, 可作为针灸调节效应研究的有利武器<sup>[13]</sup>。

## 2 蛋白质组技术在中医药研究中的价值

蛋白质组学是一门在蛋白质分子水平认识生命机制的学科, 其研究领域涉及到信号转导、细胞分化、蛋白质折叠等生物现象, 并将成为寻找疾病分子标记和药物靶标最有效的方法之一。其研究主要为认识细胞内全部表达蛋白, 包括数目、序列和表达蛋白的更新, 转译后对蛋白的修饰, 以及蛋白与蛋白、蛋白与其他分子之间在细胞内、细胞膜和细胞外的相互作用。蛋白质组学技术对于疾病的早期发现和治疗有重要的意义。目前, 将蛋白质组学技术应用到中医的研究中, 通过构建“证候-蛋白质表达谱”, 对于揭示中医证候的科学内涵, 为中医辨证的客观化提供依据和方法有重要的应用价值<sup>[14]</sup>。例如, 应用蛋白质组学技术研究单味中药及中药复方在消化系统疾病中应用的药效和药理作用, 通过比较中医药治疗消化系统疾病前后蛋白质的蛋白质谱的变化, 在整体水平上评价中药药效, 揭示中药的作用靶点和作用过程, 阐明中药多靶点、多层次作用的分子机制<sup>[15]</sup>。

## 3 蛋白质组学技术目前存在的不足

蛋白质组学技术为中医的研究提供了重要的技术保证, 但该技术仍存在很多不足: (1)目前蛋白组学的主要研究方向为癌症和神经系统疾病等临床发病机制不明、治疗无特效性的疾病, 而对其他系统疾病, 尤其是有明确发病原因及治疗手段的疾病研究较少; (2)在疾病的研究中, 主要用于临床指导用药以及临床药物的筛选, 而在疾病的诊断与治疗、相关致病机制研究仍不够深入, 并且鉴定出的生物标志物数量多, 但相互间的作用关系不明确, 无法作为临床诊断的特异性指标<sup>[16]</sup>; (3)蛋白质组学研

究方法标准不统一, 蛋白样品的准备、2-DE图像的分析、蛋白质的鉴定程序操作程序不够规范, 对于低丰度蛋白的监测缺乏灵敏度高的方法, 实验结果重复性差<sup>[17,18]</sup>; (4)低丰度蛋白常被高丰度蛋白掩盖而很难分离, 并且尚缺乏类似基因, 对极端酸性、碱性和难溶性蛋白质的分离和鉴定仍有困难, 因而可能丢失许多重要的蛋白质信息<sup>[19]</sup>。

## 4 蛋白质组学技术在胃溃疡研究中的应用

虽然, 蛋白质组学技术存在上述不足, 但相对于传统疾病检测, 蛋白质组学具有操作简便、取材方便、对人体创伤性少、结果精确、敏感性高等优势。将蛋白质组学技术应用到胃溃疡的研究中, 有利于胃溃疡特异性标志物的筛选、胃溃疡治疗靶点的确定以及判断其病情发展情况, 进一步深入了解胃溃疡的发病机制, 为其诊断、治疗、预后带来新的思路<sup>[20]</sup>。例如, 申定珠采用2-DE、MS及免疫组织化学技术筛选与胃溃疡复发相关的蛋白质, 探讨胃溃疡复发的发病机制, 结果获得了分辨率较高、重复性较好的胃溃疡复发大鼠和正常大鼠胃组织的2-DE图谱, 质谱分析共鉴定了12个差异蛋白质点, 并用免疫组织化学验证了部分差异蛋白质的表达水平, 这为揭示胃溃疡复发的机制提供了线索<sup>[21]</sup>。郑小伟等<sup>[22]</sup>探讨肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织总蛋白的差异表达及柴黄胃溃宁的疗效机制, 采用2-DE分析模型大鼠与正常大鼠胃窦组织总蛋白质的表达差异, 研究结果表明: 模型组大鼠的血清胃泌素、血清淀粉活性、血浆去甲肾上腺素和血浆5-羟色胺等指标出现紊乱, 与正常组比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与正常组匹配后, 模型组5个蛋白质点表达下调, 2个蛋白质点表达上调; 经柴黄胃溃宁治疗后, 大鼠上述血清、血浆指标复健; 模型组和中药组匹配后, 模型组5个蛋白表达低于中药组, 1个点表达高于中药组, 认为与正常组的蛋白质可能是肝郁脾虚证胃溃疡的相关蛋白; 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡疗效可靠, 其作用机制可能与调控上述蛋白有关。

## 5 蛋白质组学技术在针灸治疗胃溃疡研究中的应用

中医针灸治疗胃溃疡具有明确的临床疗效, 其机制研究也日益深入。现有研究已表明: 针灸

### 创新盘点

目前, 针灸调节的生物学效应机制的研究缺乏高效的方法。蛋白质组学技术的诞生, 为针灸调节的生物学效应提供了重要的技术支撑和保障。该技术已经应用到中药的药效评价的研究中, 但应用于针灸效应机制的研究相对较少。在针刺防治胃溃疡的研究中, 应用蛋白质组学技术的研究报道并不多, 将该技术应用到针刺治疗胃溃疡机制的研究中对于针灸调节效应的研究有重要作用。



# 应用要点

本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 选题对推动针灸研究的现代化具有重要意义。文章主要介绍了国内外胃溃疡蛋白质组学的相关研究进展, 以及针灸治疗胃溃疡的蛋白质组学研究概况, 阅读本文能够使读者更直观、清晰和全面的认识针灸防治胃溃疡领域的研究进展。

可通过调节机体内多种活性物质的表达而起到修复损伤胃黏膜的作用<sup>[23]</sup>; 针灸能够对人体的免疫功能进行有效的调节而起到抗感染、减轻炎症反应的作用<sup>[24,25]</sup>; 针灸治疗胃溃疡具有双向调节作用, 能促进胃黏膜损伤的修复, 提高胃幽门括约肌的张力, 促进胃运动及其分泌功能<sup>[26,27]</sup>。目前, 应用蛋白质组学技术研究胃溃疡及针灸防治效应也引起了重视, 这有助于进一步加强针灸防治胃溃疡蛋白效应机制的深入研究, 并为该病的早期诊断及治疗等奠定分子基础<sup>[6]</sup>。

**5.1 艾灸治疗胃溃疡的蛋白质组学研究** 消化系统疾病中最为常见的病理损伤为胃黏膜遭到破坏, 研究表明: 艾灸可对损伤的胃黏膜起到较好的修复作用<sup>[28]</sup>, 通过艾灸可降低胃黏膜损伤指数而起到修复胃黏膜的作用<sup>[29]</sup>。杨宗保等<sup>[23]</sup>应用蛋白质指纹图谱技术和疏水芯片、亲水芯片检测艾灸对修复胃黏膜损伤相关的细胞信号蛋白质的作用机制, 发现艾灸能够对胃黏膜损伤模型大鼠的多种相关信号蛋白的差异表达起到有效的调节作用; 其后续研究<sup>[30]</sup>进一步表明, 对急性胃溃疡模型大鼠胃经穴进行艾灸可调节其胃黏膜细胞相关标志蛋白的差异表达, 促进胃黏膜损伤的修复, 效果优于穴位旁开1 cm处, 认为艾灸对胃黏膜损伤修复不是单纯针对一种或两种蛋白质的调节而发挥治疗作用, 可能是多种蛋白参与的复杂级联反应。

上述结果表明, 艾灸对胃黏膜损伤的修复不是对单一的一种或两种蛋白起调节作用, 而是通过对多种蛋白的群组之间进行调节而对损伤的胃黏膜进行有效的修复。蛋白质组学技术能够在整体水平上对蛋白质的作用模式、功能机制及其之间的作用规律进行研究。并且, 艾灸对机体的调节是整体性的调节, 应用蛋白质组学技术可从整体观测的层面观察艾灸干预后机体整个蛋白群组的调节变化, 并且应用该技术能够更直观的监测机体的整体特征变化<sup>[30]</sup>。

**5.2 针刺治疗胃溃疡的蛋白质组学研究** 针刺防治胃溃疡病的资料众多, 针刺能显著促进溃疡修复和愈合<sup>[31]</sup>。蛋白质组学具有全面性、整体性、动态性、高通量、大规模的特点, 该技术可有效分离复杂蛋白质混合物, 全面分析蛋白质的表达差异, 可全面真实的揭示疾病发生发展的病理过程, 同时可以揭示针刺治疗疾病

的效应机制。

王朝辉等<sup>[32]</sup>研究针刺对应激性胃溃疡模型大鼠蛋白质谱的影响, 通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳技术对胃组织匀浆上清液中的蛋白进行有效的梯度分离后, 采用纳升级电喷雾高效液相仪联合LTQ线性离子阱质谱仪检测蛋白表达水平, 结果筛选出感兴趣差异表达蛋白有: (1)酶类, 包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶、碳酸酐酶1、碳酸酐酶3等; (2)运动(骨架)蛋白, 包括 $\alpha$ 1肌动蛋白、 $\beta$ 肌动蛋白、 $\alpha$ 肌动蛋白等; (3)运输蛋白, 包括血清铁传递蛋白和钙网蛋白; (4)热休克蛋白, 包括Mr 10000的热休克蛋白, 据此认为合募配穴预防应激性胃溃疡效果优于单穴组及俞募配穴组, 机制可能与多种蛋白的表达变化有关。严洁等<sup>[33]</sup>应用蛋白质指纹图谱技术获得各组大鼠胃黏膜细胞的蛋白质指纹图谱, 对比分析各组的差异蛋白质质荷比峰, 结果表明: 针刺治疗结束后, 1个大鼠胃黏膜细胞蛋白质质荷比峰明显升高, 3个蛋白质质荷比峰明显降低。姚雯<sup>[34]</sup>以急性胃黏膜损伤模型大鼠为研究对象, 通过对其血清中相关分子蛋白质表达的研究, 从蛋白组学角度探讨电针足阳明经对急性胃黏膜损伤的修复机制, 结果表明: 治疗组血清中有3个标志性蛋白表达显著增高(其质荷比分别是4474.775、15231.140、13826.550 Da), 有4个标志性蛋白质表达显著降低(其质荷比分别是4268.035、17352.760、13071.320、15216.110 Da), 认为电针足阳明胃经穴对胃黏膜损伤的修复作用主要是通过改变血清中相关分子蛋白表达的方式来实现的, 并且这种调节方式具有特异性、双向性的特点。蛋白指纹图谱技术能够在同一时间段内对整个蛋白组进行分析, 具有高灵敏度、高通量、高特异性的特点, 因此, 将该技术应用到针灸效应特异性的研究中具有重要的意义<sup>[35]</sup>。易受乡等<sup>[36]</sup>将蛋白质芯片技术应用到针刺调节蛋白磷酸化信号转导通路的研究中, 结果发现针刺能够对蛋白质的磷酸化水平起到上下调节的作用, 当磷酸化水平上调1.5倍蛋白质时, 针刺胃经穴激活了6条通路, 磷酸化水平下调1.5倍蛋白质时, 针刺胃经穴激活了3条通路, 认为电针足阳明胃经穴可通过多靶点、多通路、多途径而起到修复损伤的胃黏膜的作用, 并且整个修复过程与MAPKS信号转导通路有密切的关系。杨波等<sup>[37]</sup>利用纳升



级二维液相色谱技术筛选并分离合募配穴法治疗应激性胃溃疡模型大鼠后, 胃组织中的特定效应蛋白, 结果表明: 针刺治疗应激性溃疡主要是通过5种多肽含量的调节而发挥作用, 从蛋白分子水平揭示了针灸防治应激性胃溃疡的作用机制. 上述研究改变了以往针灸效应多关注于单个蛋白的静态研究, 而从蛋白质组学的整体变化研究和揭示针灸防治胃溃疡效应的分子基础, 对阐明针灸疗效的现代生物学机制具有较好的借鉴和指导意义.

目前, 对应用蛋白质组学技术而获得的经穴、经脉作用特异性的研究结果还需要进一步的验证, 蛋白质表达的改变的病理意义还需进一步明确, 对细胞内、外大量的基因和蛋白分子信号转导通路在经穴-脏腑相关联系中的作用和相互联系规律, 还需做更多的分析研究<sup>[38]</sup>. 同时, 蛋白组学在针灸治疗胃溃疡的研究中仍然存在很多不足之处. 例如: 目前研究技术对于鉴定极端性质蛋白质如: 极酸、极碱、小分子蛋白等能力仍有限; 在证候造模的蛋白质组学研究中, 大多数未排除造模药物或方法的干扰(缺乏必要的对照), 而简单的定义为证候差异蛋白等<sup>[39]</sup>.

## 6 结论

蛋白质组学技术对于阐明人类的发病机制有重要的意义<sup>[40]</sup>. 目前, 随着高通量技术的不断发展及生物信息分析法的不断完善, 将这些技术与蛋白质组学技术相结合, 对于疾病的系统性研究、全面揭示并阐明生物体的发病机制具有重要的意义, 并且这种研究方法和思路必将成为今后疾病研究的重要方向<sup>[41]</sup>. 蛋白质组学技术是生命科学进入后基因组时代的里程碑, 可在蛋白质水平对机体进行整体性研究<sup>[42]</sup>. 将蛋白质组学技术引入到中医药的现代化研究中, 对于中医药的现代化研究有着巨大的推动作用. 蛋白质组学技术在研究方法上具有整体性、动态性、网络性的特点, 中医对人类机体活动的认识也基于“整体观念”的理论基础, 中医学认为人是一个有机的整体, 二者对机体的认识有十分相似的地方, 这为两者之间的有效结合提供了理论平台<sup>[43]</sup>. 因此, 将蛋白质组学技术应用到中医的现代化研究中显得更具有价值.

多年来, 针灸研究的主要方向为针灸临床

有效性的问题中, 而对于针灸调节的生物学效应机制研究较少, 也缺乏高效的方法. 蛋白质组技术的诞生, 为针灸调节的生物学效应提供了重要的技术支撑和保障. 目前, 该技术已经应用到中药的药效评价的研究中, 但应用于针灸效应机制的研究相对较少<sup>[6]</sup>, 可将针刺效应的作用靶点作为研究的突破口进行研究<sup>[44]</sup>. 目前, 在针刺防治胃溃疡的研究中, 应用蛋白质组学技术的研究报道并不多, 并且大多停留于对蛋白质表达的研究, 而对蛋白质的相互作用、性质、功能、信号传导的研究还未见报道, 在今后的研究中可从这几个方面开展针刺治疗胃溃疡机制的研究.

## □名词解释

蛋白质组学: 是指以基因编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理, 应用蛋白质组学技术能够深入探究蛋白质内部的调控机制及蛋白质群组之间相互作用的规律.

## 7 参考文献

- 1 洪朝金, 郭泳. 表面增强激光解析电离-飞行-质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白芯片技术在大肠癌围手术期中医证候研究中的应用价值. 中医学报 2012; 27: 398-399
- 2 Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, Duncan MW, Harris R, Williams KL, Humphery-Smith I. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-1094 [PMID: 7498152 DOI: 10.1002/elps.11501601185]
- 3 Wilkins MR, Williams KL, Appel RD. ProteomeResearch: New Frontiers in Function Genomics. New York: Springer Berlin Heidelberg, 1997: 1-2 [DOI: 10.1007/978-3-662-03493-4]
- 4 刘晓勇, 王世立, 韩金祥. 蛋白质组学技术及其在胃肠道肿瘤标志物研究中的进展. 中华肿瘤防治杂志 2006; 13: 69-73
- 5 Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC, Yan JX, Gooley AA, Hughes G, Humphery-Smith I, Williams KL, Hochstrasser DF. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology (N Y)* 1996; 14: 61-65 [PMID: 9636313 DOI: 10.1038/nbt0196-61]
- 6 陶蓓蕾, 邱德仁, 杨芑原. 蛋白质组学研究中医中药进展和评述. 化学世界 2011; 52: 626-634
- 7 魏晓丽, 王悦. 癌蛋白质组学技术及其应用. 基础医学与临床 2008; 28: 1107-1110
- 8 Kiehnopf M, Siegmund R, Deufel T. Use of SELDI-TOF mass spectrometry for identification of new biomarkers: potential and limitations. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1435-1449 [PMID: 17970700 DOI: 10.1515/CCLM.2007.351]
- 9 Ortsäter H, Sundsten T, Lin JM, Bergsten P. Evaluation of the SELDI-TOF MS technique for protein profiling of pancreatic islets exposed to glucose and oleate. *Proteomics* 2007; 7: 3105-3115 [PMID: 17661320 DOI: 10.1002/pmic.200601019]
- 10 Fields S. Proteomics. *Proteomics in genomeland. Science* 2001; 291: 1221-1224 [PMID: 11233445 DOI: 10.1126/science.291.5507.1221]
- 11 李喜悦, 张文生, 王永炎. 蛋白质组学技术在方证相



# □ 同行评价

本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 选题具有较好的科学价值, 对推动针灸研究的现代化具有重要意义。

- 12 关理论研究中的应用探讨. 中医研究 2007; 20: 5-6
- 13 王若光. 蛋白质组学研究与中国医药学的原创性发展. 中国医药学报 2003; 18: 619-620
- 14 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化疾病中医药研究中的应用. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 386-388
- 15 廖圣银, 陈建勇. 蛋白质组学及其在中医药研究领域的应用. 江西医药 2012; 47: 550-552
- 16 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化系疾病中医药研究中的应用. 湖北中医学院学报 2006; 8: 67-69
- 17 刘萍, 章怡祎. 蛋白质组学技术在医学研究中的应用. 湖北中医学院学报 2006; 8: 67-69
- 18 王彪, 徐伟文. 蛋白质组学技术在临床医学中的应用. 现代医学仪器与应用 2008; 20: 38-51
- 19 申定珠, 蔡震峰, 李家邦, 陈亮, 蒋荣鑫. 蛋白质组学及其在消化系统疾病中的应用. 医学综述 2016; 12: 52-55
- 20 黄海涛, 许梓林. 蛋白质组学技术在消化疾病研究中的应用. 临床消化病杂志 2006; 18: 127-128
- 21 苏丽, 李楠. 蛋白质组学技术在炎症性肠病研究中的应用研究进展. 中华消化病与影像杂志 2012; 2: 234-237
- 22 申定珠, 李家邦, 叶川, 凌江江, 马国添, 叶仁群, 黄国栋, 蒋荣鑫. IL-1 $\beta$ 致乙酸性胃溃疡复发大鼠的比较蛋白质组学分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 332-339
- 23 郑小伟, 王颖, 宋红. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织差异蛋白质表达及柴黄胃溃宁的干预研究. 中华中医药杂志 2011; 26: 2840-2843
- 24 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇峰, 刘琼. 艾灸对大鼠胃黏膜损伤修复相关细胞信号蛋白质的影响. 中医杂志 2013; 54: 1945-1948
- 25 牟向东, 谢鹏雁, 刘建湘, 帅晓玮, 李江. 电针刺大鼠足三里穴对LESP血浆胃泌素和胃动素的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1069-1073
- 26 易受乡, 阳任达, 严洁, 常晓荣, 林亚平. 针刺对胃粘膜损伤家兔表皮生长因子、生长抑素及生长抑素受体基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1721-1723
- 27 杨宗保, 严洁, 邹晓平, 易受乡, 常小荣, 林亚平. 针刺血清对胃溃疡大鼠胃粘膜细胞磷脂酶C $\gamma$ -1活性的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 985-988
- 28 杨宗保, 严洁, 邹晓平, 常小荣, 易受乡, 林亚平. 电针大鼠胃经后血清对其胃粘膜细胞表皮生长因子受体表达的影响及浓缩效应. 中国临床康复 2006; 10: 87-89
- 29 谢华, 常小荣, 严洁, 易展, 刘密, 易受乡, 岳曾辉, 林亚平, 宋炯. 温和灸治疗浅表性胃炎脾胃虚寒证的临床研究. 中华中医药杂志 2011; 26: 2856-2858
- 30 刘密, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 彭艳, 彭芬. 艾灸预处理大鼠应激性胃粘膜损伤的保护作用. 中华中医药杂志 2012; 7: 61-65
- 31 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇峰, 刘琼, 杨青. 艾灸调节急性胃溃疡大鼠胃粘膜细胞相关标识蛋白表达的研究. 中国针灸 2013; 33: 1017-1021
- 32 刘涌, 许冠荪. 电针足三里对应激性胃粘膜损伤的保护作用. 安徽中医学院学报 2000; 19: 27-28
- 33 王朝辉, 单纯筱, 周丹, 严兴科, 王富春. 不同配穴针刺预防应激性胃溃疡的效应比较及差异表达蛋白的筛选. 吉林大学学报(医学版) 2013; 39: 441-447
- 34 严洁, 张英进, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 电针对大鼠胃粘膜损伤相关信号分子的影响. 中医杂志 2009; 50: 1002-1005
- 35 姚雯. 电针胃经穴对胃粘膜损伤大鼠血清中相关信号分子蛋白质表达的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2009
- 36 晏光荣, 曹亚. 蛋白质组在信号转导研究中的应用. 生命的化学 2004; 24: 10-12
- 37 易受乡, 田浩梅, 严洁, 张进英, 姚雯. 电针胃经(六)大鼠胃粘膜修复相关蛋白磷酸化信号转导通路的多途径变化. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 8075-8079
- 38 杨波, 严兴科. 胃溃疡大鼠在合募配穴针刺后胃组织的纳升级二维液相色谱. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2355-2358
- 39 刘俊岭, 王俊英, 陈淑萍, 高永辉, 乔丽娜, 韩焱晶. 经穴/经脉-脏腑相关及其机制研究的进展. 针刺研究 2010; 35: 71-77
- 40 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化系疾病中医药研究中的应用. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 386-388
- 41 顾炜峰. 蛋白质组学技术及其临床应用研究. 中国医药导报 2006; 6: 5-8
- 42 杨旭, 焦睿, 杨琳, 吴莉萍, 李英睿, 王俊. 基于新一代高通量技术的人类疾病组学研究策略. 遗传 2011; 33: 829-846
- 43 熊邵权, 周岱翰, 龙奇达. 蛋白质组学在中医药科研中的现状、问题及对策. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 197-200
- 44 申定珠, 李家邦, 蒋荣鑫, 凌江红. 证候蛋白组学与中医证候学相关性探讨. 中国中西医结合杂志 2006; 26: 366-368
- 45 俞琳娜, 裴健. 差异蛋白组织学在针刺机理的研究中的应用. 中西医结合学报 2011; 9: 819-823

编辑: 于明茜 电编: 胡珊





## 2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展

田西朋, 姜福全, 崔彦

田西朋, 崔彦, 安徽医科大学解放军第306临床学院普通外科  
北京市 100101

姜福全, 崔彦, 解放军第306医院普通外科 北京市 100101

崔彦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化外科的临床  
与基础研究工作。

基金项目: 全军医学科研“十二五”重点课题基金资助项目,  
No. BWS11J051.

作者贡献分布: 本课题由崔彦设计; 由田西朋与姜福全共同收  
集资料与分析; 论文撰写由田西朋完成, 崔彦指导论文写作。

通讯作者: 崔彦, 教授, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔  
北里9号, 解放军第306医院普通外科. dryancui@aliyun.com  
电话: 010-66356106

收稿日期: 2016-05-10

修回日期: 2016-06-13

接受日期: 2016-06-20

在线出版日期: 2016-12-08

### Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes

Xi-Peng Tian, Fu-Quan Jiang, Yan Cui

Xi-Peng Tian, Yan Cui, Department of General Surgery,  
PLA 306 Teaching Hospital of Anhui Medical University,  
Beijing 100101, China

Fu-Quan Jiang, Yan Cui, Department of General  
Surgery, PLA 306 Hospital, Beijing 100101, China

Supported by: Key Research Project of PLA Medical  
Science Foundation in the “Twelve Five-year Plan”  
Period, No. BWS11J051.

Correspondence to: Yan Cui, Professor, Chief Physician,  
Department of General Surgery, PLA 306 Hospital, 9  
Anxiang Beili, Chaoyang District, Beijing 100101,  
China. dryancui@aliyun.com

Received: 2016-05-10

Revised: 2016-06-13

Accepted: 2016-06-20

Published online: 2016-12-08

### Abstract

The last three decades have witnessed a rapid rise in the number of people with type 2 diabetes (T2DM), and China has the largest population of diabetes in the world. Patients with T2MD are more susceptible to a variety of infections due to impaired host immunity. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hosted in the human stomach is the pathogen of a series of gastric and extragastric diseases, and has infected > 50% of the world population. *H. pylori* infection is rapidly becoming a serious threat to public health. Epidemiological surveys have indicated an obvious relationship between *H. pylori* and diabetes. *H. pylori* infection in T2MD cases can induce systemic inflammation, increase the risk of diabetic nephropathy and retinopathy, and is associated closely with the micro- and macro-vascular complications. Chronic *H. pylori* infection may have a harmful impact on pancreatic  $\beta$ -cells and may be a risk factor for T2MD and insulin resistance. Treatment of *H. pylori* infection and control of T2MD are becoming increasingly challenging due largely to the huge population of patients with the two diseases and to the relative complexity of treatment regimens. Further clinical and basic studies are needed to control *H. pylori* infection and T2MD effectively.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Diabetes mellitus;

### ■背景资料

近30年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率呈现全球性快速增长趋势。T2DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染。定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 感染了超过50%的世界人口。一系列研究表明, T2DM与*H. pylori*感染有明显关联性。

### □同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科



## ■ 研究前沿

T2DM与*H. pylori*感染均对公共健康造成重要危害. 近年来对两者的相关性虽已有了较多研究, 但有关基础与临床研究亟待深入探讨.

## Type 2 diabetes mellitus

Tian XP, Jiang FQ, Cui Y. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4555-4561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4555.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4555>

## 摘要

近30年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率呈现快速增长趋势, 我国已成为全球糖尿病患者人数最多的国家. T2DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染. 定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 感染了超过50%的世界人口. *H. pylori*与T2DM均对公共健康造成重要危害. 一系列研究表明, T2DM与*H. pylori*感染有明显关联性. T2DM患者*H. pylori*感染可引发系统性炎症反应, 增加了肾病和视网膜病变的危险性, 与糖尿病微血管及大血管并发症密切相关. 慢性*H. pylori*感染与胰岛素分泌损害相关, 可能是T2DM以及胰岛素抵抗的一个危险因素. 面对*H. pylori*感染和T2DM疾病的庞大人群和处置难度, 在进一步开展临床和基础研究的同时, 应合理有效予以控制以遏制一系列相关病理进程.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 糖尿病; 2型糖尿病

核心提要: 本文复习文献, 综述了近年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染关联性研究进展, 对T2DM患者*H. pylori*感染发病情况和危害性、*H. pylori*感染发展为T2DM的危险性及可能机制、T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗等进行了述评, 为进一步相关研究提供依据和思路.

田西朋, 姜福全, 崔彦. 2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4555-4561 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4555.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4555>

## 0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重威

胁人类健康的代谢性疾病, 全球每年约380万成年人因DM而死亡<sup>[1]</sup>; 近30年来, 随着人们生活水平提高、生活方式西化以及人口老龄化等, DM患病率呈现快速增长趋势. 2010年中国DM和代谢紊乱研究小组流行病学调查结果显示, DM患病率达9.7%, 前驱DM的比例达15.5%, 二者的患病率仅次于美国<sup>[2]</sup>. 2013年调查报告<sup>[3]</sup>显示二者的比例进一步升高, 分别达11.6%和50.1%. 众所周知, DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染. 研究<sup>[4-6]</sup>发现, 定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 其具有极强的传染性, 感染超过50%的世界人口. 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与*H. pylori*感染有一定关联性<sup>[7-9]</sup>, 现将该领域的研究进展作一综述.

1 T2DM患者*H. pylori*感染发病情况及机制

1989年Simon等<sup>[9]</sup>报道DM患者中*H. pylori*感染明显高于对照人群(62% vs 21%), 所用方法为快速尿素酶试验技术且未能矫正年龄因素. 随后有关*H. pylori*与DM相关性的研究报道陆续不断. 尽管有学者对此有所质疑, 但越来越多的研究证明, *H. pylori*与DM均对公共健康造成重要危害, 同时, 两者之间存在明确的相关关系.

Bener等<sup>[10]</sup>进行的病例对照研究表明, T2DM和非DM患者中*H. pylori*抗体阳性率(免疫球蛋白A $\geq$ 300)分别为76.7%和64.8%, *H. pylori*感染在T2DM患者中明显升高, 表明*H. pylori*感染与T2DM密切相关. Devrajani等<sup>[11]</sup>调查DM和非DM住院病例各74例, 研究发现在DM中两类患者中*H. pylori*粪抗原阳性比率差异显著, 分别为73.0%和51.4%, 进一步揭示了两种疾病之间的关联性, 明确认为DM患者更倾向于*H. pylori*感染. Zhou等<sup>[12]</sup>进行一项基于PubMed和EMBASE共41篇文献14080例Meta分析, 结果表明DM患者中*H. pylori*感染为对照组的1.33倍, 进一步分析发现T2DM患者*H. pylori*感染率明显高于对照组(63.81% vs 42.16%), 结论认为在DM尤其T2DM患者中*H. pylori*感染呈明显增多趋势, 亟需进一步临床随机对照研究. Bajaj等<sup>[13]</sup>研究*H. pylori*在T2DM患者中的发病情况以及*H. pylori*感染与糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)水平的关系, 横断面病例对照研究结果显示, 80例T2DM



患者和60例对照病例的*H. pylori*感染率分别为77.5%和58.3%, 合并*H. pylori*感染和未合并*H. pylori*感染DM患者的平均HbA<sub>1c</sub>分别为8.19%±1.16%和6.90%±0.84%, 结果表明DM患者的*H. pylori*感染明显高于非DM对照人群的*H. pylori*感染, 并且*H. pylori*感染与HbA<sub>1c</sub>水平密切相关。Vafaeimanesh等<sup>[14]</sup>进行211例DM患者和218例非DM患者的对照研究, 同样发现DM患者的血清*H. pylori*抗体明显高于非DM患者(65.9% vs 50.5%)。一系列研究结果表明, T2DM与*H. pylori*感染确实存在明显相关性。

关于DM患者*H. pylori*感染的机制众说纷纭, 但不外乎以下几点: (1)DM导致的胃肠运动紊乱和胃酸分泌减少有利于*H. pylori*在内脏的定植和繁殖<sup>[15]</sup>; (2)DM患者糖代谢异常损害巨噬细胞的多种功能, 包括细胞移动、吞噬和细胞内病原体杀灭作用, 高血糖还可通过多元醇通路消耗尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸及还原型谷胱甘肽, 损害细胞的抗氧化能力, 从而利于*H. pylori*感染<sup>[16]</sup>; (3)*H. pylori*感染影响胰岛素抵抗性, 即*H. pylori*感染和T2DM之间存在作用叠加和恶性循环的可能关系<sup>[17]</sup>; (4)DM患者频繁就诊, 比健康人群更容易暴露于医院环境中, 导致医源性*H. pylori*感染的几率增加; (5)T2DM人群中自主神经病变发生率达65.2%, 有研究<sup>[18]</sup>表明, 自主神经病变与*H. pylori*感染高度关联; (6)DM造成的细胞和体液免疫功能损害影响*H. pylori*的有效清除<sup>[19]</sup>。

## 2 T2DM患者*H. pylori*感染的危害性

研究发现, *H. pylori*的细胞毒素相关基因蛋白(cytotoxin associated gene A, CagA)是T2DM患者胃外器官损害的重要风险因子。CagA与内皮细胞具有相同的抗原序列, 这种抗原序列在正常条件下不暴露, 但在T2DM相关内皮细胞损害过程中被暴露, 触发级联反应, 继而介导广泛的内皮细胞损害<sup>[6,20]</sup>。

研究<sup>[21,22]</sup>证实, DM患者*H. pylori*感染与微量白蛋白尿密切相关, 后者是指24 h尿白蛋白/肌酐比率增加到30-300 μg/mg, 这是DM肾病发展的一个重要指标。*H. pylori* CagA<sup>+</sup>介导内皮细胞损伤机制可解释T2DM合并*H. pylori*感染患者广泛的内皮损伤、白蛋白尿泄漏、DM肾病和动脉粥样硬化形成等, 这为临床防治研究提供了新的视角<sup>[20]</sup>。

Wang等<sup>[23]</sup>进行的一项Meta分析显示, *H. pylori*感染增加了肾病和视网膜病变的危险性, 同时发现*H. pylori*感染与东方人肾病危险性和T2DM明显相关, 结论认为*H. pylori*感染与T2DM患者视网膜病变及肾病危险性密切相关, *H. pylori*在东方人T2DM肾病中的作用更强。Zhou等<sup>[24]</sup>研究发现*H. pylori*感染增加了T2DM患者肾病的易感性, 证实DM肾病和*H. pylori*感染明确相关。

Hamed等<sup>[25]</sup>研究DM患者*H. pylori*感染与DM血管并发症尤其是脑血管意外的相关性, 发现DM患者的*H. pylori*感染率高于对照组(85.0% vs 76.7%), *H. pylori*感染和DM微血管及大血管并发症密切相关, 后者包括动脉粥样硬化、缺血性脑病和颈动脉内膜增厚等。

长期以来, 学术界对动脉粥样硬化是否存在感染因素争论不休。越来越多的流行性学和临床研究<sup>[26-28]</sup>结果显示, *H. pylori*慢性感染可增加心血管疾病的风险。有研究<sup>[28-30]</sup>表明, *H. pylori*感染能激发机体的慢性感染, 在协同因素作用的基础上, 可造成DNA氧化损伤、血脂代谢异常、高同型半胱氨酸血症以及高血凝状态等, 损害葡萄糖代谢和内皮细胞功能, 促发动脉粥样硬化, 而*H. pylori*清除治疗则可降低心血管疾病的发病率并改善该类患者的预后。显然, 无论单纯*H. pylori*感染, 还是DM患者感染*H. pylori*, 均对心血管系统可造成损害, 导致动脉粥样硬化。

## 3 *H. pylori*感染发展为T2DM的危险性与可能机制

Jeon等<sup>[15]</sup>进行782例年龄>60岁拉丁裔人群的前瞻性队列研究, 发现血清学阳性的受试者发展为T2DM的危险率明显高于血清学阴性的人群。该项研究每年2次连续10年检测*H. pylori*抗体、1型单纯疱疹病毒抗体、水痘-带状疱疹病毒抗体、巨细胞病毒抗体、弓形虫抗体等。在研究过程中, 144例受试者发展为DM, 在调整了年龄、性别、受教育背景、吸烟、体质指数、血压和血脂等后, *H. pylori*血清学阳性人群发展为DM是血清学阴性人群的2倍多, 相比之下, 其他感染性病原体抗体并未增加罹患DM的风险性。

Wang等<sup>[23]</sup>完成的一篇汇总1997-2002年Medline和EMBASE上39篇文献超过2万病例

**创新盘点**  
本文从T2DM患者*H. pylori*感染发病情况和机制及危害性、*H. pylori*感染发展为T2DM的危险性及可能机制、T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗等方面对T2DM与*H. pylori*感染关联性研究进展进行了述评, 未见类似研究报道。



# 应用要点

T2DM与*H. pylori*感染关联性研究进展为进一步相关基础和临床研究提供依据,为解决两者因果关系的RCT研究提供思路。

的Meta分析,证实了*H. pylori*感染与DM及DM肾病危险性的相关性,尤其在T2DM患者群中*H. pylori*感染在其整个发病进程中起着重要协同致病作用。Yang等<sup>[31]</sup>收集2000-2009年19-85岁的受试者1285例进行横断面研究,将受试者分为正常血糖耐受、DM前期和DM三组,发现不同组之间*H. pylori*感染率明显不同,*H. pylori*感染与DM明显相关(OR = 1.42, 95%CI: 1.01-2.01),进一步说明了*H. pylori*感染的危害性及协同诱发DM的可能性。

胰岛素分泌不足或/和胰岛素抵抗是T2DM的病理基础。慢性*H. pylori*感染是否为T2DM的一个危险因子,有学者已经在*H. pylori*感染者的血糖调节、胰岛素分泌和胰岛素抵抗等方面进行了一系列研究。HbA<sub>1c</sub>是葡萄糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化糖基化反应的产物,其量与血糖浓度呈正相关。血糖控制不良者HbA<sub>1c</sub>升高,并与血糖升高的程度和持续时间相关。HbA<sub>1c</sub>反映患者近3-4 mo平均血糖水平。Chen等<sup>[32]</sup>研究报道,*H. pylori*血清学阳性尤其是伴有CagA<sup>+</sup>与HbA<sub>1c</sub>水平升高呈明显正相关,同时发现,高体质量指数与HbA<sub>1c</sub>水平升高也呈正相关,高体质量指数与*H. pylori*感染有协同增效作用,能提升HbA<sub>1c</sub>水平。该项研究结果表明,*H. pylori*在成人糖耐量受损中起着重要作用,可直接或间接地增加成人HbA<sub>1c</sub>水平,这在肥胖人群尤为显著。Hsieh等<sup>[33]</sup>对台湾地区病例研究发现,长期慢性*H. pylori*感染与高水平HbA<sub>1c</sub>、胰岛素分泌减少和T2DM高患病率密切相关。在校正性别、年龄、体质量指数和DM家族史后发现,*H. pylori*阳性组血清HbA<sub>1c</sub>水平较之*H. pylori*阴性对照组明显升高(5.78% vs 5.69%,  $P = 0.007$ ),*H. pylori*阳性组HOMA-B和胰岛素水平比*H. pylori*阴性对照组明显降低(53.85±38.43 vs 60.64±43.40,  $P = 0.02$ ; 5.29±3.90 vs 5.85±4.50,  $P = 0.05$ )。研究结果证实,*H. pylori*阳性组的T2DM患病率明显高于*H. pylori*阴性对照组。

胰岛素分泌不足是T2DM主要发病机制之一,HOMA-B是反映胰岛素分泌不足的有效指标。Rahman等<sup>[34]</sup>研究发现,HOMA-B在*H. pylori*感染特别是CagA阳性受试者中比其阴性对照组明显升高,表明*H. pylori*感染本身与胰岛素分泌损害有关。So等<sup>[35]</sup>研究认为,国人*H. pylori*感染浓度测定可作为预测胰腺β细胞功

能不正常的一项独立指标。Hsieh等<sup>[33]</sup>也报道指出,*H. pylori*感染者最有可能在青年期即对胰岛素分泌造成损害,继而增加了罹患T2DM的风险。

胰岛素抵抗是T2DM的特征之一,胰岛素抵抗稳态模式评估法(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)是评价胰岛素抵抗的常用指标。Vafaeimanesh等<sup>[36]</sup>研究DM患者中*H. pylori*血清阳性和HOMA-IR的关系,发现*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性病例中HOMA-IR分别为4.5±3.8和3.2±3.3,差异显著。结果表明,*H. pylori*感染的DM患者胰岛素抵抗明显,*H. pylori*感染的DM患者需要大剂量胰岛素方能有效控制血糖水平。另有研究<sup>[37-39]</sup>亦表明,*H. pylori*感染是胰岛素抵抗的危险因子,能显著增加胰岛素的抵抗。岳春艳等<sup>[40]</sup>对国内外各大数据库自建库至2015-07公开发表的关于*H. pylori*感染与胰岛素抵抗指数关系的文献进行Meta分析,结果表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高高度相关。

有关*H. pylori*感染与T2DM发病的机制研究比较广泛。*H. pylori*感染导致可各种促炎因子包括C反应蛋白、白介素(interleukin, IL)-β、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ等的释放,与其他巨噬细胞分泌因子协同作用,激活丝氨酸激酶如c-JNK和核因子-κB激酶β抑制蛋白,磷酸化胰岛素受体底物蛋白,干扰其与受体的相互作用,诱导β细胞凋亡,抑制胰岛素分泌,造成胰岛素抵抗<sup>[30,41-43]</sup>。Zhou等<sup>[44]</sup>进行*H. pylori*感染对葡萄糖代谢效应的研究中发现,*H. pylori*感染通过c-Jun/miR-203/SOCS3信号通路引起肝胰岛素抵抗。越来越多的研究<sup>[17,45]</sup>表明,*H. pylori*能影响瘦素、胃饥饿素、胃泌素、生长抑素等胃肠激素分泌,进而影响胰岛素的敏感性和血糖平衡。Omori等<sup>[46]</sup>研究证实,*H. pylori*空泡毒素通过影响凋亡上下游B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因、Bcl-2相关X蛋白调节通路及Caspase 9和Caspase 3作用来诱导线粒体依赖的细胞凋亡,可引起胰岛素β细胞的损害,影响胰岛素代谢。

## 4 T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗

无论是有效控制*H. pylori*感染以预防其可能引发T2DM等一系列病理进程,还是控制血糖、



筛查和及时有效根除T2DM患者的*H. pylori*感染, 在三联或四联抗*H. pylori*治疗以及T2DM综合处置方案基础上的临床和基础研究将会进一步加强, 这包括*H. pylori*感染和治疗的敏感性及耐药性的检测和监测<sup>[47]</sup>。目前关键的问题在于随着临床和基础研究的进一步深入和机制的不断阐明, 临床理念和整体综合处置措施宜进行相应调整。Sapmaz等<sup>[48]</sup>进行DM和非DM患者*H. pylori*感染根除率的研究发现, T2DM患者的血清泮托拉唑水平较低, *H. pylori*感染的根除率也低下, 提示血清泮托拉唑水平对*H. pylori*的根除率有较好的预测价值, 王莉等<sup>[49]</sup>研究158例*H. pylori*阳性慢性胃炎或消化性溃疡患者胃黏膜病变活检标本, 观察*H. pylori*感染密度及其在胃黏膜层不同深度定植对胃黏膜炎症程度和活动性的影响, 从细菌生物膜形成及细菌深层休眠状态等方面解释了*H. pylori*的致病强度及对抗生素耐药性的形成机制, 提出对初治失败的患者, 在拟定补救方案时, 除了检测*H. pylori*耐药基因及抗生素药敏, 还需考虑从病理组织学角度观察*H. pylori*感染密度及定植深度等因素。

## 5 结论

*H. pylori*感染与T2DM均对公共健康造成重要危害, 近年来对两者之间相关性已有了广泛的研究, 但尚存争议, 作用机制也需要进一步探讨。关于*H. pylori*感染与T2DM相关研究不一致的报道可能与*H. pylori*感染诊断和T2DM状态评估等方面方法的不一致性、有限的样本含量以及未校正混杂因素譬如年龄、人口社会经济学因素等有关。此外, 受试者的知识文化和理解力、回忆性偏倚、语言偏倚等也会影响结果的可信度。不同国家种族基因差异性和*H. pylori*等位基因的异质性也是不可忽视的因素。从文献方面看, 多数基于临床资料的横断面病例对照研究, 缺乏前瞻性随机对照研究、队列研究和实验研究。两者相关性的研究和阐释可能会对解决备受争议的T2DM影响*H. pylori*的根除率以及*H. pylori*根除率影响血糖控制等问题提供依据和诊治思路。在进一步开展临床和基础研究的同时, 应合理有效控制T2DM和*H. pylori*感染以遏制一系列相关病理进程。

## 6 参考文献

- van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 20489418 DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a]
- Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, Wang L, Jiang Y, Dai M, Lu J, Xu M, Li Y, Hu N, Li J, Mi S, Chen CS, Li G, Mu Y, Zhao J, Kong L, Chen J, Lai S, Wang W, Zhao W, Ning G. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310: 948-959 [PMID: 24002281 DOI: 10.1001/jama.2013.168118]
- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 1-9 [PMID: 21896079 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x]
- Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 589-595 [PMID: 25268839 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000128]
- 黄玉玲, 易勇, 崔彦. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白和空泡毒素研究进展. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 5897-5900
- 宋淑然, 赵丽梅, 赵宝华. 幽门螺杆菌感染与糖尿病. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1220-1226
- Kayar Y, Pamukcu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 290128 [PMID: 26464868 DOI: 10.1155/2015/290128]
- Simon L, Tornóczy J, Tóth M, Jámbor M, Sudár Z. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil* 1989; 130: 1325-1329 [PMID: 2664637]
- Bener A, Micallef R, Afifi M, Derbala M, Al-Mulla HM, Usmani MA. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 225-229 [PMID: 18080918]
- Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for *Helicobacter pylori* infection: A hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 22-26 [PMID: 20431802 DOI: 10.4103/0973-3930.60008]
- Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]
- Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 694-699 [PMID: 25285288 DOI: 10.1007/s12020-014-0694-9]

## □同行评价

本文总结了近年来T2DM与*H. pylori*感染关联性的研究进展, 具有一定的新颖性和创新性。行文流畅、规范, 对临床研究具有一定的指导意义。



- 10.4103/2230-8210.139235]
- 14 Vafaeimanesh J, Parham M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection prevalence: Is it different in diabetics and nondiabetics? *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 364-368 [PMID: 25932391 DOI: 10.4103/2230-8210.152773]
  - 15 Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 520-525 [PMID: 22279028 DOI: 10.2337/dc11-1043]
  - 16 Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, Pacifico A, Maioli M, Graham DY, Realdi G. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition* 2000; 16: 407-410 [PMID: 10869894 DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00267-7]
  - 17 He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4607-4617 [PMID: 24782613 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4607]
  - 18 Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B, Culha C, Koc G, Ozkaya M, Cakal E, Serter R, Aral Y. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 214-217 [PMID: 15952404 DOI: 10.1007/BF03345375]
  - 19 Borody T, Ren Z, Pang G, Clancy R. Impaired host immunity contributes to Helicobacter pylori eradication failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3032-3037 [PMID: 12492186 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07121.x]
  - 20 Pietroiusti A, Giuliano M, Magrini A, Bergamaschi A, Galante A. Cytotoxin-associated gene A strains of Helicobacter pylori represent a risk factor for the development of microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1399-1401 [PMID: 16732032 DOI: 10.2337/dc06-0404]
  - 21 Ibrahim A, Zaher T, Ghonemy TA, El-Azim SA, El-Azim MA, Ramadan A. Impact of cytotoxin-associated gene A of Helicobacter pylori strains on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 694-700 [PMID: 20587874]
  - 22 Chung GE, Heo NJ, Park MJ, Chung SJ, Kang HY, Kang SJ. Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 97-102 [PMID: 23326169 DOI: 10.3322/caac.21254]
  - 23 Wang F, Liu J, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 930-938 [PMID: 24143873 DOI: 10.3109/00365548.2013.844351]
  - 24 Zhou F, Zhong X, Chen J, Li C, Shang M, Jiang C, Yang H, Zhao W, Liu L. Helicobacter pylori infection associated with type 2 diabetic nephropathy in patients with dyspeptic symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 328-334 [PMID: 26547504 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.09.008]
  - 25 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94 [PMID: 18346651 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006]
  - 26 Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, Rechciński T, Rudnicka K, Miszczyk E, Walencka M, Strapagiel D, Gajewski A, Chmiela M. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016; 12: 45-54 [PMID: 26925118 DOI: 10.5114/aoms.2015.50772]
  - 27 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
  - 28 Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with Helicobacter pylori infection. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 34 [PMID: 27148410 DOI: 10.1186/s13098-016-0149-1]
  - 29 Sharma V, Aggarwal A. Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]
  - 30 Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5226-5234 [PMID: 24833852 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5226]
  - 31 Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric Helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1794-1799 [PMID: 24731067 DOI: 10.1111/jgh.12617]
  - 32 Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis* 2012; 205: 1195-1202 [PMID: 22427676 DOI: 10.1093/infdis/jis106]
  - 33 Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 949-956 [PMID: 23879740 DOI: 10.1111/eci.12124]
  - 34 Rahman MA, Cope MB, Sarker SA, Garvey WT, Chaudhury HS, Khaled MA. Helicobacter pylori Infection and Inflammation: Implication for the Pathophysiology of Diabetes and Coronary Heart Disease in Asian Indians. *J. Life Sci* 2009; 1: 45-50 [PMID: 22308070]
  - 35 So WY, Tong PC, Ko GT, Ma RC, Ozaki R, Kong AP, Yang X, Ho CS, Lam CC, Chan JC. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and Helicobacter pylori titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 89-95 [PMID: 19747747 DOI: 10.1016/j.diabres.2009.08.010]
  - 36 Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Heidari A, Motii F, Parham M. Diabetic patients infected with helicobacter pylori have a higher Insulin Resistance Degree. *Caspian J Intern Med* 2014; 5: 137-142 [PMID: 25202440]
  - 37 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88 [PMID: 21435084 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x]
  - 38 Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi



- A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1966-1970 [PMID: 19009348 DOI: 10.1007/s10620-008-0557-7]
- 39 Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter* 2009; 14: 144-150 [PMID: 19751440 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x]
- 40 岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨殷. 幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5238-5249
- 41 Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 183-191 [PMID: 22252015 DOI: 10.1016/j.diabet.2011.11.006]
- 42 Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic  $\beta$ -cell function. *Metabolism* 2011; 60: 1664-1672 [PMID: 21632069 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.04.008]
- 43 Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the Progression of Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 515136 [PMID: 21113299 DOI: 10.1155/2010/515136]
- 44 Zhou X, Liu W, Gu M, Zhou H, Zhang G. Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1027-1040 [PMID: 25689935 DOI: 10.1007/s00535-015-1051-6]
- 45 Dai YN, Yu WL, Zhu HT, Ding JX, Yu CH, Li YM. Is Helicobacter pylori infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5407-5416 [PMID: 25954115 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5407]
- 46 Omori K, Mitsuhashi M, Ishiyama K, Nair I, Rawson J, Todorov I, Kandeel F, Mullen Y. mRNA of the pro-apoptotic gene BBC3 serves as a molecular marker for TNF- $\alpha$ -induced islet damage in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 2056-2066 [PMID: 21567299 DOI: 10.1007/s00125-011-2183-8]
- 47 Patel KA, Howden CW. Update on the Diagnosis and Management of Helicobacter pylori Infection in Adults. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 461-467 [PMID: 25811119 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000318]
- 48 Sapmaz F, Kalkan IH, Suslu I, Demirci H, Atasoy P, Guliter S. Lower plasma pantoprazole level predicts Helicobacter pylori treatment failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Dig Dis* 2015; 16: 531-536 [PMID: 26147605 DOI: 10.1111/1751-2980.12272]
- 49 王莉, 谢会忠, 刘友斌, 王炳淑, 张丽媛, 叶长华, 陈桂妃, 符仲标, 刘昌江, 温必盛. 幽门螺杆菌感染的密度和在胃黏膜层不同深度的定植对其致病性和抗生素耐药的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 347-354

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



## 应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧

### 背景资料

大肠癌对人类健康危害巨大, 原代细胞由于更接近体内状态, 更具研究意义。所以, 探索出一套简便有效的大肠癌原代培养方法有着重要的理论意义及实用价值。

梁剑华, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650504

郭强, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)消化科 云南省昆明市 650032

梁剑华, 张雯, 唐慧, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所 云南省昆明市 650032

梁剑华, 在读硕士, 主要从事肿瘤免疫与消化系统肿瘤机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260323, 81460463, 81502556; 云南省中青年学术技术带头人后备人才培养基金资助项目, No. 2013HB083。

作者贡献分布: 此课题由唐慧设计; 研究经费由唐慧与郭强提供; 研究过程由梁剑华与张雯操作完成; 数据分析由梁剑华完成; 本论文写作由梁剑华完成。

通讯作者: 唐慧, 副教授, 650032, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所。htang1122@aliyun.com  
电话: 0871-63390070

收稿日期: 2016-09-07  
修回日期: 2016-09-14  
接受日期: 2016-10-20  
在线出版日期: 2016-12-08

650032, Yunnan Province, China

Jian-Hua Liang, Wen Zhang, Hui Tang, Institute of Basic Medical Sciences, The First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260323, 81460463 and 81502556; Young and Middle-aged Academic Technology Leaders Reserve Personnel Training Fund of Yunnan Province, No. 2013HB083.

Correspondence to: Hui Tang, Associate Professor, Institute of Basic Medical Sciences, The First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), 157 Jinbi Boulevard, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. htang1122@aliyun.com

Received: 2016-09-07  
Revised: 2016-09-14  
Accepted: 2016-10-20  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

#### AIM

To investigate methods of primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro* by application of improved tissue piece enzyme digestion method.

#### METHODS

Human colorectal cancer cells were cultured by improved tissue piece enzyme digestion method, which combines the tissue explant method with IV collagenase digestion method. Colorectal cancer cells were obtained by optimizing culture conditions, promoting adherence, controlling pollution, and purifying the cells. Wright Giemsa staining and immunocytochemistry were used to identify the cells.

### Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*

Jian-Hua Liang, Wen Zhang, Qiang Guo, Hui Tang

Jian-Hua Liang, College of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, Yunnan Province, China

Qiang Guo, Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming

### 同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 张鹏, 副研究员, 主治医师, 同济大学附属第十人民医院普外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科; 孙莉, 副主任医师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室



## RESULTS

Wright Giemsa staining of the cells showed karyomegaly and purple red-stained colorectal cancer cells. Immunocytochemistry staining showed that the cells were carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) positive and the cytoplasm was brown.

## CONCLUSION

We have improved the tissue piece enzyme digestion method, which allows to obtain free cells quickly and make full use of the tissue pieces which have not been digested completely. The improved tissue piece enzyme digestion method has a high success rate, and cultured cells have been identified as colorectal cancer cells.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Primary culture; Tissue piece enzyme digestion method

Liang JH, Zhang W, Guo Q, Tang H. Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4562-4567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4562.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4562>

## 摘要

### 目的

探讨应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞的方法。

### 方法

应用结合组织块法和IV胶原酶消化法的改良的组织块酶消化法体外原代培养人大肠癌细胞, 通过对培养条件、促进贴壁、控制污染、细胞纯化等方面的探索得到了大肠癌细胞, 并最终用形态学方法(瑞姬氏染色)、和免疫学方法(免疫细胞化学)鉴定所得细胞。

### 结果

经改良的组织块酶消化法体外培养的人大肠癌原代细胞, 瑞姬氏染色进行细胞形态学鉴定, 结果显示胞核呈紫红色, 核质比明显增大, 符合肿瘤细胞特征; 细胞胃肠癌相关糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)进行细胞免疫学鉴定, 结果显示胞浆呈棕色, 细胞CA19-9阳性。

## 结论

改良的组织块酶消化法在培养方法改良、促进贴壁、控制污染和去除杂细胞四方面进行了改进, 既可快速获得游离细胞, 又充分利用了未彻底消化的组织块。采用该改良的组织块酶消化法原代培养细胞成功率高, 所培养的细胞进行初步鉴定证明为大肠癌细胞。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠癌; 原代培养; 组织块酶消化法

核心提要: 本研究利用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞, 并通过细胞形态学及细胞免疫学方法鉴定所得细胞。

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧. 应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4562-4567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4562.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4562>

## 0 引言

大肠癌包括直肠癌和结肠癌, 是目前常见的恶性肿瘤, 严重危害人类健康<sup>[1-4]</sup>。大肠癌细胞多以商品化的细胞株为材料, 然而, 相比之下, 原代培养的肿瘤细胞离体时间短, 变异少, 生物特性更接近体内状态, 对大肠癌防治的研究更有参考意义。截至目前, 国内外已有较多关于大肠癌原代培养的报道, 但成功率极低且成本高<sup>[5-7]</sup>。在前人工作的基础上, 本研究对部分方法做了改良, 以期找到更优化的培养条件, 提高大肠癌原代培养的成功率, 为大肠癌原代细胞培养提供一种成功率高且成本较低的方法。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验样本: 收集于云南省第一人民医院普外科手术切除的新鲜大肠癌组织样本, 患者术前均未接受放化疗。收集的所有组织样本均经病理检查证实。本研究获得了云南省第一人民医院伦理委员会的批准, 同时样本采集得到了患者的知情同意。

1.1.2 主要试剂: IV胶原酶、透明质酸酶、DNA酶、胰岛素均购自Sigma公司; Trypsinase、RPMI 1640培养基、胎牛血清和红细胞裂

### 研究前沿

关于大肠癌细胞的原始培养, 较多学者已做过探索, 但操作繁琐、成功率低, 仍是亟待解决的问题。

### 相关报道

关于大肠癌细胞的原始培养, 目前应用较多的方法是组织块培养法和酶消化培养法。而对于培养过程中细胞的纯化, 较多学者应用胰酶消化法、反复贴壁法、机械刮除法等方法去除成纤维细胞。



**创新盘点**  
组织块酶消化法多见于牙周膜细胞的原代培养, 本研究将该方法改良后应用于人大肠癌细胞的原代培养, 并取得较好的效果。

表 1 实验过程各步骤所用的试剂配方		
实验步骤	试剂名称	试剂配方
肿瘤组织的处理	取组织用液	Hank's液+10倍抗生素/抗霉菌药物溶液
肿瘤组织的清洗	洗组织用液	PBS+5倍青链霉素
肿瘤组织的消化	组织消化液	IV胶原酶+透明质酸酶+DNA酶
肿瘤组织碎块和游离细胞的培养	完全培养基	RPMI 1640培养基+10%胎牛血清+1%双抗+0.5 μg/mL胰岛素+成纤维细胞抑制剂

组织消化液中消化酶的终浓度为0.1%的IV胶原酶, 0.01%的透明质酸酶, 0.02%的DNA酶。

解液均购自GIBCO公司; 成纤维细胞抑制剂购自齐氏生物科技有限公司; 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)抗体购自Abcam公司; 抗生素/抗霉菌药物溶液(青霉素/链霉素/两性霉素B)、青链霉素购自HyClone公司; 瑞姬氏染色液、免疫细胞化学相关试剂等购自福州迈新生物技术有限公司。实验过程中各个步骤所用的主要试剂配方如表1。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤组织标本的收集和处理: 患者手术切除的新鲜大肠癌组织, 找到肿瘤细胞最丰富的部位, 取1-3 cm<sup>3</sup>大小的组织样本, 放入装有取组织用液的无菌离心管, 于冰上迅速带至实验室, 使组织浸泡于取标本用液中10-20 min, 尽快开始后续操作。

1.2.2 原代培养: 以下步骤均在超净工作台内操作, 必须严格遵循无菌操作要求, 同时, 所用到的手术器材(手术剪、手术镊、玻璃皿等)均经过高压灭菌处理: (1)将取回的组织置于玻璃皿内, 用洗组织用液清洗组织7-10次; (2)用剪刀剪去组织周围脂肪组织、坏死组织以及肠膜部分; (3)洗组织用液适量, 处理组织5 min; 75%酒精适量, 处理组织1 min; 弃去酒精, 加洗组织用液适量, 处理组织5 min; (4)将组织块置于玻璃器皿内, 剪碎至1-3 mm<sup>3</sup>大小。将组织碎块收集至无菌离心管, 加适量洗组织用液, 1000 r/min, 5 min, 重复几次, 直到上清透亮即可, 弃去上清; (5)加入适量红细胞裂解液重悬, 置于4 ℃, 8 min; 1000 r/min, 5 min, 弃去上清; 洗组织用液清洗一次, 弃去上清; (6)根据组织碎块的量添加消化酶: 每1 mL组织碎块, 加入1 mL胶原酶、100 μL透明质酸酶及20 μL DNA酶。轻轻震荡混匀, 于37 ℃震荡消化2-4 h; (7)消化结束后, 可看到离心管内消化液已变浑浊。加入适

量洗组织用液, 1000 r/min, 5 min, 清洗数次, 至上清透亮即可, 弃去上清; (8)向离心管内加入少量完全培养基, 用吸管吹打数次。用吸管将消化后所得部分(组织碎块和游离细胞)放入培养皿, 再向培养皿内加入1-2 mL完全培养基(不宜太多, 尽量使组织碎块黏附于底部); (9)在保证未污染的前提下, 静置细胞3 d(此时不宜反复观察, 以免影响细胞及组织块贴壁)。

1.2.3 细胞处理: (1)换液: 静置3 d后, 适当补加完全培养基(动作务必轻缓, 避免剧烈晃动)。培养初期, 细胞生长较慢, 可4-5 d左右换液1次。培养至第10天左右, 贴壁的组织块周围有细胞游出, 且密度明显高于其他部位; (2)传代: 大肠癌细胞较难消化, 但为了保证后续培养过程中的细胞活力, 应掌握好消化时间, 切勿消化过度。

1.2.4 大肠癌原代细胞鉴定: (1)形态学观察: 做细胞爬片, 用瑞姬氏染色液染色, 观察细胞形态; (2)免疫学鉴定: 做细胞爬片, 用免疫细胞化学方法。由于CA19-9与胃肠癌密切相关<sup>[8-10]</sup>, 故检测细胞CA19-9。

2 结果

2.1 原代培养细胞形态 培养至第10天左右, 显微镜下观察, 贴壁的肿瘤组织块周围可见有细胞游出(图1)。

2.2 原代细胞鉴定结果 瑞姬氏染液染色后, 胞核呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大(图2A), 符合肿瘤细胞特征。免疫细胞化学检测胃肠癌相关抗原CA19-9, 阳性细胞的胞浆被染成棕色(图2B)。

3 讨论

3.1 大肠癌细胞体外原代培养的组织块酶消化法 大肠癌细胞的原代培养是极具技术性和



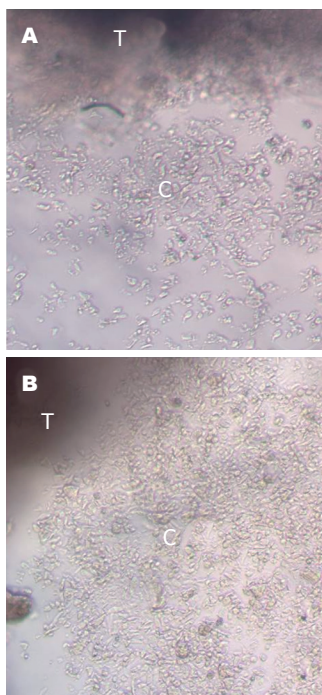


图 1 原代培养至第10天时游出细胞的形态. A, B均为贴壁肿瘤组织块周围有细胞游出. 图中上方黑色阴影部分为大肠癌肿瘤组织块, 下方为游出的细胞(A, B:  $\times 100$ ). T: 肿瘤组织块; C: 游出的细胞.

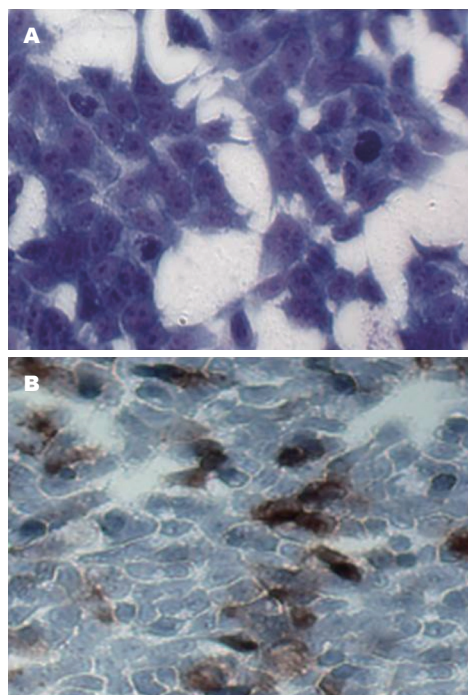


图 2 原代细胞瑞姬氏染色和免疫细胞化学检测CA19-9结果. A: 瑞姬氏染液染色结果, 胞核呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大; B: 免疫细胞化学检测CA19-9, 阳性细胞的胞浆被染成棕色(A, B:  $\times 400$ ). CA19-9: 糖链抗原19-9.

**应用要点**  
本文利用酶消化组织块法进行了大肠癌的原代培养, 结果可供科研工作者借鉴参考.

挑战性的工作, 影响实验成败的因素众多. 所以, 找到更优化的培养条件对提高实验成功率至关重要. 本研究在培养方法、促进细胞的贴壁、污染的控制和去除如成纤维细胞等杂细胞这四方面均做了一些改良: (1)培养方法: 目前, 文献报道的大肠癌细胞原代培养方法主要为酶消化法和组织块培养法<sup>[11-13]</sup>, 但两种方法各有优缺点. 酶消化法, 一般用胶原酶消化、过滤后可直接得到单细胞悬液, 但往往浪费了残留的组织碎块, 其中仍含有大量肿瘤细胞. 另有研究表明, 细胞间的相互接触可以减少细胞凋亡, 利于保持细胞的固有特性<sup>[14,15]</sup>. 组织块培养法, 操作简便, 但需要较长时间才可看到有细胞爬出. 组织块酶消化法可以结合两者的优点, 效果更好. 本研究中, 将三种方法做了对比, 培养至10 d左右时, 发现酶消化法贴壁细胞少、组织块法游出细胞少, 均不能进一步增殖, 但组织块酶消化法可以较快速的得到大肠癌细胞. 目前, 组织块酶消化法已被很多学者用于人牙周膜细胞、血管瘤内皮细胞等的原代培养<sup>[16-19]</sup>, 但大肠癌细胞原代培养方面报道尚少见. 大剂量的胰岛素往往对细胞不利, 而低剂量时则可促进细胞的生长, 本研究采用的胰岛素浓度为文献报道的0.5  $\mu\text{g/mL}$ , 发现细胞

在该胰岛素浓度下生长状态良好<sup>[20-22]</sup>; (2)促进贴壁: 组织块的贴壁对细胞迁出十分重要, 所以培养初期在保证未污染的前提下, 保持绝对静置3-4 d. 待组织块中细胞贴壁稳定后, 方可补加培养基, 以免冲散刚贴壁的组织块, 导致重新漂浮, 而影响成活. 补液后继续静置, 进一步促进细胞贴壁生长. 大量学者证明, 用鼠尾胶原包被过的培养瓶培养, 可显著提高细胞的贴壁效率<sup>[23-25]</sup>. 我们在培养初期, 只加入1-2 mL培养基, 该“干涸法”也可达到促进贴壁的目的; (3)污染的控制: 由于肠道本身的开放性, 且内部微生物种类丰富、数量庞大<sup>[26-28]</sup>, 所以污染是大肠癌原代培养最常见的问题之一. 取标本时尽量剪取靠近癌灶内部的部分. 我们在取组织用液和洗组织用液中都加入了高浓度的抗生素, 结果表明, 用高浓度抗生素多次冲洗之后, 基本可避免污染. 实验过程所用到的手术器材必须经过高压灭菌, 严格遵守无菌操作; (4)去除杂细胞: 成纤维细胞生命力强、生长速度快, 是大肠癌原代培养中最常见的杂细胞来源. 不少文献中报道, 利用成纤维细胞与上皮细胞贴壁速度差异和对胰酶敏感性的差异, 可用反复贴壁法或者胰酶消化法对细胞进行纯化; 也有学者将细胞稀释后用96孔板进行单细



# ■名词解释

组织块酶消化法: 即组织块法和酶消化法相结合的方法, 将剪碎的组织块利用酶消化一段时间后, 放入培养瓶一起培养的方法。

胞克隆培养, 从而筛选出目的细胞, 但往往操作繁琐且效果有限<sup>[29-32]</sup>。本研究中, 我们分别尝试进行了反复贴壁法和胰酶消化法以期去除成纤维细胞, 但经细胞爬片染色、观察, 仍有大量成纤维细胞存在, 未达到理想效果。最终通过向培养基中加入成纤维细胞抑制剂, 即可有效控制成纤维细胞的生长, 得到纯度较高的肿瘤细胞。

**3.2 体外原代培养的大肠癌细胞生长特征及鉴定结果分析** 利用组织块酶消化法培养的细胞瑞姬氏染液染色观察细胞核大呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大, 具有肿瘤细胞的典型特征。免疫细胞化学检测细胞中胃肠癌相关抗原CA19-9, 表明CA19-9阳性, 证明该细胞簇来源于肠道的肿瘤细胞。以上实验初步鉴定所培养的细胞为大肠癌细胞。

## 4 参考文献

- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
- Nautiyal J, Banerjee S, Kanwar SS, Yu Y, Patel BB, Sarkar FH, Majumdar AP. Curcumin enhances dasatinib-induced inhibition of growth and transformation of colon cancer cells. *Int J Cancer* 2011; 128: 951-961 [PMID: 20473900 DOI: 10.1002/ijc.25410]
- Liu S, Zheng R, Zhang M, Zhang S, Sun X, Chen W. Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 22-28 [PMID: 25717222 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.01]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- Dangles-Marie V, Pocard M, Richon S, Weiswald LB, Assayag F, Saulnier P, Judde JG, Janneau JL, Auger N, Validire P, Dutrillaux B, Praz F, Bellet D, Poupon MF. Establishment of human colon cancer cell lines from fresh tumors versus xenografts: comparison of success rate and cell line features. *Cancer Res* 2007; 67: 398-407 [PMID: 17210723 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0594]
- Rowehl RA, Burke S, Bialkowska AB, Pettet DW, Rowehl L, Li E, Antoniou E, Zhang Y, Bergamaschi R, Shroyer KR, Ojima I, Botchkina GI. Establishment of highly tumorigenic human colorectal cancer cell line (CR4) with properties of putative cancer stem cells. *PLoS One* 2014; 9: e99091 [PMID: 24921652 DOI: 10.1371/journal.pone.0099091]
- Maletzki C, Stier S, Gruenert U, Gock M, Ostwald C, Prall F, Linnebacher M. Establishment, characterization and chemosensitivity of three mismatch repair deficient cell lines from sporadic and inherited colorectal carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e52485 [PMID: 23300683 DOI: 10.1371/journal.pone.0052485]
- Filipovic B, Milinić N, Gacic J, Markovic O, Djokovic A, Filipovic B. Benign Hydronephrosis and Elevated of Serum Levels of Carbohydrate Antigen CA 19-9: A Case Report. *Am J Case Rep* 2016; 17: 395-397 [PMID: 27287959 DOI: 10.12659/AJCR.897900]
- Al-Shuneigat JM, Mahgoub SS, Huq F. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *J Biomed Sci* 2011; 18: 50 [PMID: 21787404 DOI: 10.1186/1423-0127-18-50]
- Burz C, Aziz BY, Bălăcescu L, Leluțiu L, Buiga R, Samasca G, Irimie A, Lisencu C. Tumor markers used in monitoring the tumor recurrence in patients with colorectal cancer. *Clujul Med* 2016; 89: 378-383 [PMID: 27547057 DOI: 10.15386/cjmed-635]
- 高丽萍, 白松, 杨丽娟, 邹英鹰, 王芳. 大肠癌细胞原代培养方法的研究进展. *昆明医科大学学报* 2015; 36: 156-159
- Arul M, Roslani AC, Ng CL, Cheah SH. Culture of low passage colorectal cancer cells and demonstration of variation in selected tumour marker expression. *Cytotechnology* 2014; 66: 481-491 [PMID: 23824584 DOI: 10.1007/s10616-013-9600-4]
- Pastor DM, Poritz LS, Olson TL, Kline CL, Harris LR, Koltun WA, Chinchilli VM, Irby RB. Primary cell lines: false representation or model system? a comparison of four human colorectal tumors and their coordinately established cell lines. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 69-83 [PMID: 20369042]
- Kondo J, Endo H, Okuyama H, Ishikawa O, Iishi H, Tsujii M, Ohue M, Inoue M. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 6235-6240 [PMID: 21444794 DOI: 10.1073/pnas.1015938108]
- Hofmann C, Obermeier F, Artinger M, Hausmann M, Falk W, Schoelmerich J, Rogler G, Grossmann J. Cell-cell contacts prevent anoikis in primary human colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 587-600 [PMID: 17258732 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.017]
- 张丽娟, 段春红, 郝梅, 张娜, 王婷. 酶消化组织块盖玻片培养法原代培养人牙周膜细胞. *中国药物与临床* 2014; 14: 37-39
- 鄂玲玲, 刘洪臣, 王东胜. 酶消化贴壁组织块反复消化法培养人牙周膜细胞. *中华老年口腔医学杂志* 2014; 12: 70-73
- 郑桂婷, 徐燕, 赵璇, 沈继龙. 发育期牙根端复合体细胞条件培养液对脂肪干细胞增殖、分化的影响. *牙体牙髓牙周病学杂志* 2014: 331-337
- 唐诗鹏, 俞松, 闫陶然, 陆建国, 卓金伟, 柳望舒, 于怀景. MEK/ERK信号通路在体外培养血管瘤内皮细胞中的表达及意义. *中华小儿外科杂志* 2014; 35: 890-894
- 杨磊磊, 戴岳初, 董米连, 朱敏, 林雪飞, 廖伟, 梅统. 大肠癌细胞的原代培养方法. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 18: 341-345
- Radulescu RT. Intracellular insulin in human tumors: examples and implications. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 5 [PMID: 21457557 DOI: 10.1186/1758-5996-3-5]
- Liang D, Zhang Y, Chen J, Wang H, Huang T, Xue X. Effects of Exogenous Growth Hormone



- on Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis of Human Gastric Cancer Cell. *Chin Med J* 2014; 5: 259-269 [DOI: 10.4236/cm.2014.54031]
- 23 Failli A, Consolini R, Legitimo A, Spisni R, Castagna M, Romanini A, Crimaldi G, Miccoli P. The challenge of culturing human colorectal tumor cells: establishment of a cell culture model by the comparison of different methodological approaches. *Tumori* 2009; 95: 343-347 [PMID: 19688974]
- 24 Xue X, Shah YM. In vitro organoid culture of primary mouse colon tumors. *J Vis Exp* 2013; 2001: e50210 [PMID: 23711911 DOI: 10.3791/50210]
- 25 袁航, 屠世良. 大肠癌原代细胞培养方法的探索. *温州医科大学学报* 2013; 43: 808-812
- 26 Moore AM, Munck C, Sommer MO, Dantas G. Functional metagenomic investigations of the human intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2011; 2: 188 [PMID: 22022321 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00188]
- 27 Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39743 [PMID: 22761885 DOI: 10.1371/journal.pone.0039743]
- 28 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
- 29 姜文静, 张忠献, 王尧河, 石海亮, 赵瑞华, 宗红, 曹风雨. 腹水来源胃癌原代细胞的建立及鉴定. *郑州大学学报(医学版)* 2016; 28: 498-502
- 30 孙永刚, 徐惊涛, 才让东智, 马志杰. 牦牛输卵管上皮细胞分离培养和纯化鉴定. *生物学杂志* 2013; 30: 22-25
- 31 Wang XY, Lai ZS, Yeung CM, Wang JD, Deng W, Li HY, Han YJ, Kung HF, Jiang B, Lin MC. Establishment and characterization of a new cell line derived from human colorectal laterally spreading tumor. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1204-1211 [PMID: 18300345 DOI: 10.3748/wjg.14.1204]
- 32 Ku JL, Shin YK, Kim DW, Kim KH, Choi JS, Hong SH, Jeon YK, Kim SH, Kim HS, Park JH, Kim IJ, Park JG. Establishment and characterization of 13 human colorectal carcinoma cell lines: mutations of genes and expressions of drug-sensitivity genes and cancer stem cell markers. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1003-1009 [PMID: 20176655 DOI: 10.1093/carcin/bgq043]

□ 同行评价  
原代培养的肿瘤细胞, 其生物特性更接近在体肿瘤。如何稳定、高效获得大肠癌原代肿瘤细胞仍亟待研究。该论文探讨应用结合组织块法和IV胶原酶消化法的改良的组织块酶消化法体外原代培养人大肠癌细胞, 通过优化细胞培养方法、促进贴壁措施、控制污染和减少杂细胞等手段, 可较短时间内获得游离的肿瘤特征性细胞, 值得进一步探索比较研究。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



## CMTM7基因在肝细胞癌中的表达及临床意义

曾文, 朱小年, 罗伟, 陈秋月, 张瑛, 谭盛葵

### ■背景资料

中国每年约有36万新发病例和35万死亡病例, 广西是我国肝癌的高发区, 肝癌死亡率高居广西肿瘤死因谱首位。尽管以手术切除和肝移植为主的综合治疗使肝癌的疗效有较大提高, 但肝癌临床治愈率和长期生存率无明显改善。目前国内对肝癌的发病原因、预后标志物、分子靶点和癌变机制等进行了广泛的研究, 已有相关报道CMTM7为潜在的抑癌基因的作用, 其在肝癌中的分子机制尚不完全清楚。

曾文, 朱小年, 罗伟, 张瑛, 谭盛葵, 桂林医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室 广西壮族自治区桂林市 541004

陈秋月, 桂林医学院附属医院病理科 广西壮族自治区桂林市 541004

曾文, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460515。

作者贡献分布: 本文的设计、写作、修正及审阅由谭盛葵完成; 研究过程与文献搜索由曾文完成; 朱小年、罗伟、张瑛及陈秋月指导完成实验。

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市七星区环城北二路109号, 桂林医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室. sktan2008@sina.cn  
电话: 0773-2216868

收稿日期: 2016-09-16  
修回日期: 2016-10-12  
接受日期: 2016-10-24  
在线出版日期: 2016-12-08

### Clinical significance of expression of CMTM7 in hepatocellular carcinoma

Wen Zeng, Xiao-Nian Zhu, Wei Luo, Qiu-Yue Chen, Ying Zhang, Sheng-Kui Tan

Wen Zeng, Xiao-Nian Zhu, Wei Luo, Ying Zhang, Sheng-Kui Tan, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiu-Yue Chen, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460515.

Correspondence to: Sheng-Kui Tan, Professor, Department

of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, 109 Huancheng North Second Road, Qixing District, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

Received: 2016-09-16  
Revised: 2016-10-12  
Accepted: 2016-10-24  
Published online: 2016-12-08

### Abstract AIM

To detect the expression of CMTM7 in hepatocellular carcinoma (HCC) and to analyze its clinical significance.

### METHODS

Tissue microarray and immunohistochemistry method were used to detect 75 pairs of HCC tissues and tumor-adjacent normal tissues. The relationship of CMTM7 expression with clinical pathological features and overall survival of postoperative patients was analyzed statistically.

### RESULTS

The expression rate of CMTM7 in HCC tissues (20.00%, 15/75) was significantly lower than that in paired para-carcinoma normal tissues (81.33%, 61/75;  $P < 0.05$ ). The expression of CMTM7 in HCC had no obvious correlation with gender, age, smoking history, drinking history, family history of hepatitis B virus infection or tumor, tumor number, pathological classification, or clinical stage. However, CMTM7 expression had a significant correlation with liver cirrhosis, distant metastasis, tumor size, TNM stage, and  $\alpha$ -fetoprotein levels ( $P < 0.05$ ). The survival

□同行评议者  
朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院; 李江涛, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院外科



time of postoperative HCC patients in the *CMTM7* negative group was obviously lower than that of patients in the *CMTM7* positive group, suggesting that *CMTM7* expression may be related to the prognosis of HCC patients.

## CONCLUSION

The down-regulated expression of *CMTM7* may be closely related with the occurrence and development of HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver neoplasms; Hepatocellular carcinoma; *CMTM7*; Immunohistochemistry; Prognosis

Zeng W, Zhu XN, Luo W, Chen QY, Zhang Y, Tan SK. Clinical significance of expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4568-4575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4568.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4568>

## 摘要

### 目的

探讨*CMTM7*基因在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及其癌旁正常组织中的表达及其临床意义。

### 方法

采用组织芯片技术和免疫组织化学法检测75例HCC及其对应癌旁正常组织中*CMTM7*基因的表达, 分析其与HCC临床病理特征及与患者预后的关系。

### 结果

*CMTM7*在HCC中的表达(20.00%, 15/75)明显低于其癌旁正常组织(81.33%, 61/75), 组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。 *CMTM7*表达与HCC患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、乙型肝炎病毒感染、肿瘤家族史、肿瘤数目、病理分级、临床分期、是否合并肝硬化及远处转移等无关, 与肿瘤大小、TNM分期和甲胎蛋白水平有相关性( $P<0.05$ )。 *CMTM7*阴性组患者的术后生存时间明显低于阳性组, 提示*CMTM7*阴性表达可能与HCC患者的预后有关。

### 结论

*CMTM7*基因表达下调可能与HCC的发生、发展密切相关。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝肿瘤; 肝细胞癌; *CMTM7*; 免疫组织化学; 预后

**核心提要:** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是多基因遗传因素与环境因素共同作用而引起的恶性肿瘤, 本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是HCC不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标。

曾文, 朱小年, 罗伟, 陈秋月, 张瑛, 谭盛葵. *CMTM7*基因在肝细胞癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4568-4575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4568.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4568>

## 0 引言

*CMTM7*基因是*CMTM*家族成员之一, 位于第3号染色体(3p22.3), 是2003年北京大学人类疾病基因研究中心韩文玲博士等<sup>[1]</sup>在国际上首先克隆的人类新基因, 其结构和功能特点介于经典的趋化因子与4次跨膜蛋白之间, 定位于抑癌基因富集区, 其启动子区具有典型的CpG岛。研究<sup>[2-7]</sup>发现, *CMTM7*基因在人类正常组织和上皮细胞中广泛表达, 而在多种肿瘤来源的细胞株和原发肿瘤组织中表达下调或缺失, 其启动子区存在甲基化修饰, 在肿瘤细胞中恢复其表达, 可抑制肿瘤细胞增殖、迁移, 甚至启动细胞凋亡, 提示*CMTM7*在肿瘤的临床诊断、个性化治疗以及预后分析中具有潜在的实用价值。迄今, 国内外有关*CMTM7*与肿瘤的研究主要集中于食管癌和肺癌, 而有关在其他肿瘤的研究甚少, 特别是在肝癌发生发展中的研究目前尚未见报道。本文应用免疫组织化学SP法检测*CMTM7*在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和癌旁组织中的表达, 分析其与HCC临床病理特征及预后的关系, 为寻找早期诊断的分子标志物及分子靶向治疗的有效靶点提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集桂林医学院附属医院病理科2007-2015年存档的HCC及相应的癌旁组织石蜡标本75例, 临床和病理诊断均为HCC, 选

## ■ 研究前沿

Li等初步报道了*CMTM7*蛋白在Liver cancer和Normal liver中表达比较, 但并未对其临床意义进行后续研究, 其结果还有待进一步验证。本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标。至于*CMTM7*在肝癌发生、发展中的机制以及可能参与的分子信号通路, 能否成为肝癌早期诊断的分子标志物以及分子靶向治疗的有效靶点, 还需要全面地、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证*CMTM7*阴性表达在肿瘤防治中的指导作用。



### □ 相关报道

*CMTM7*基因是*CMTM*家族成员之一, 位于第3号染色体(3p22.3), 是2003年北京大学人类疾病基因研究中心韩文玲博士等在国际上首先克隆的人类新基因。研究发现, *CMTM7*基因在人类正常组织和上皮细胞中广泛表达, 而在多种肿瘤来源的细胞株和原发肿瘤组织中表达下调或缺失, 其启动子区存在甲基化修饰, 在肿瘤细胞中恢复其表达, 可抑制肿瘤细胞增殖、迁移, 甚至启动细胞凋亡, 提示*CMTM7*在肿瘤的临床诊断、个性化治疗以及预后分析中具有潜在的实用价值。

取的癌旁组织距癌灶距离>2 cm。所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗, 且有完整的临床资料; 男性61例, 女性14例, 年龄18-73岁, 均值为49.81岁±13.29岁; 肿瘤直径<5 cm者36例, 直径≥5 cm者39例; 肿瘤数目单发40例, 多发35例; 伴有转移24例(包括淋巴结转移、癌栓形成及远处转移等); TNM分期为T1+T2为43例, T3+T4为32例; 血清甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)≥400 ng/mL者43例, AFP<400 ng/mL者32例。所有患者通过门诊复查或电话进行随访。自入组之日起, 每半年随访1次, 随访时间截至2015-06。生存时间从术后第1天开始计算, 至患者出现转移、复发或死亡或随访结束日, 以月为单位计算生存期。所有标本获取均征得患者及家属同意, 并通过医院伦理委员会批准。由桂林泛谱公司将石蜡组织标本制成组织芯片, 包含HCC和癌旁组织的有效组织共150例。一抗兔抗人*CMTM7*多克隆抗体购自美国SAB公司(Catalog No:#36884); 羊抗兔二抗购自福州迈新公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学SP法:** 采用免疫组织化学SP法检测*CMTM7*表达, 具体步骤如下: 先将组织芯片放于60℃烘箱中烤片2 h后取出经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 置于pH 8.0的EDTA缓冲液中高压加热抗原修复2 min, 浸泡于3%过氧化物溶液15 min去除内源性过氧化物酶, PBS缓冲液清洗后滴加羊血清封闭20 min, 甩干后滴加*CMTM7*一抗(工作浓度1:60), 4℃冰箱过夜; 第2天用PBS缓冲液清洗后滴加羊抗兔二抗, 室温下孵育30 min, PBS缓冲液清洗后滴加DAB显色, 显微镜下观察3-10 min至显色合适为止。苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水返蓝、梯度酒精脱水、透明、中性树胶封片固定。全程无干片情况。

**1.2.2 结果判定:** (1)在400倍镜下随机选取5个不同的视野, 计数细胞总数及阳性细胞数按阳性细胞所占的百分比记分: 染色细胞≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; (2)按染色强弱程度计分: 未着色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 黄褐色为3分。最后将两项得分结果相乘: 0分为(-), 1-4分为(+), 5-8分为(++), 9-12分为(+++), 本组中总分≤4分为阴性, >4分为阳性。

统计学处理 所有数据均经SPSS19.0软件

表 1 *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的表达

HCC组织	癌旁组织		合计
	+	-	
+	14	1	15
-	47	13	60
合计	61	14	75

HCC: 肝细胞癌。

进行统计学处理, 各组间差异比较采用 $\chi^2$ 检验, 生存概率采用Kaplan-Meier法估计, 组间生存曲线采用Log-rank检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的表达

HCC组织中*CMTM7*表达主要呈阴性; 癌旁组织中*CMTM7*表达主要呈阳性, 其阳性表达部位主要位于细胞质和细胞膜, 但在癌中可见少许的核表达(图1)。 *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的阳性率分别20.00%(15/75)、81.33%(61/75), *CMTM7*在HCC中阳性表达明显低于癌旁组织, 组间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 54.74, P<0.05$ , 表1)。

### 2.2 *CMTM7*表达与HCC临床病理特征的关系

*CMTM7*表达与HCC患者性别、年龄、吸烟、饮酒、是否合并乙型肝炎病毒感染、是否有肝癌家族史等均无明显相关性( $P>0.05$ ), 而与肿瘤大小、肿瘤数目、病理分级、临床分期、TNM分期、血清AFP水平及远处转移等则具有相关性( $P<0.05$ , 表2)。多因素逻辑回归分析发现*CMTM7*表达与远处转移有关( $P<0.05$ ), 其OR值为5.291(95%CI: 1.021-27.418)。

### 2.3 *CMTM7*表达与HCC患者预后的关系

采用Kaplan-Meier模型分析*CMTM7*表达对HCC患者预后的影响发现: *CMTM7*阳性组患者的中位生存时间为68 mo(95%CI: 37.79-98.21); 而*CMTM7*阴性组患者的中位生存时间是45 mo(95%CI: 30.66-59.34), 进一步行Log-rank检验发现: *CMTM7*阴性组患者术后存活时间显著低于*CMTM7*阳性组( $P = 0.017$ , 图2)。通过校正性别、年龄, 将肿瘤大小、TNM分期、远处转移、血清AFP水平及*CMTM7*进行COX比例风险模型预后多因素分析(纳入标准为 $\alpha =$



## 应用要点

本文研究了 *CMTM7* 表达与 HCC 发病及预后的关系, 发现 *CMTM7* 阴性表达是 HCC 不良预后的危险因素, 有望成为 HCC 不良预后预测的新指标。

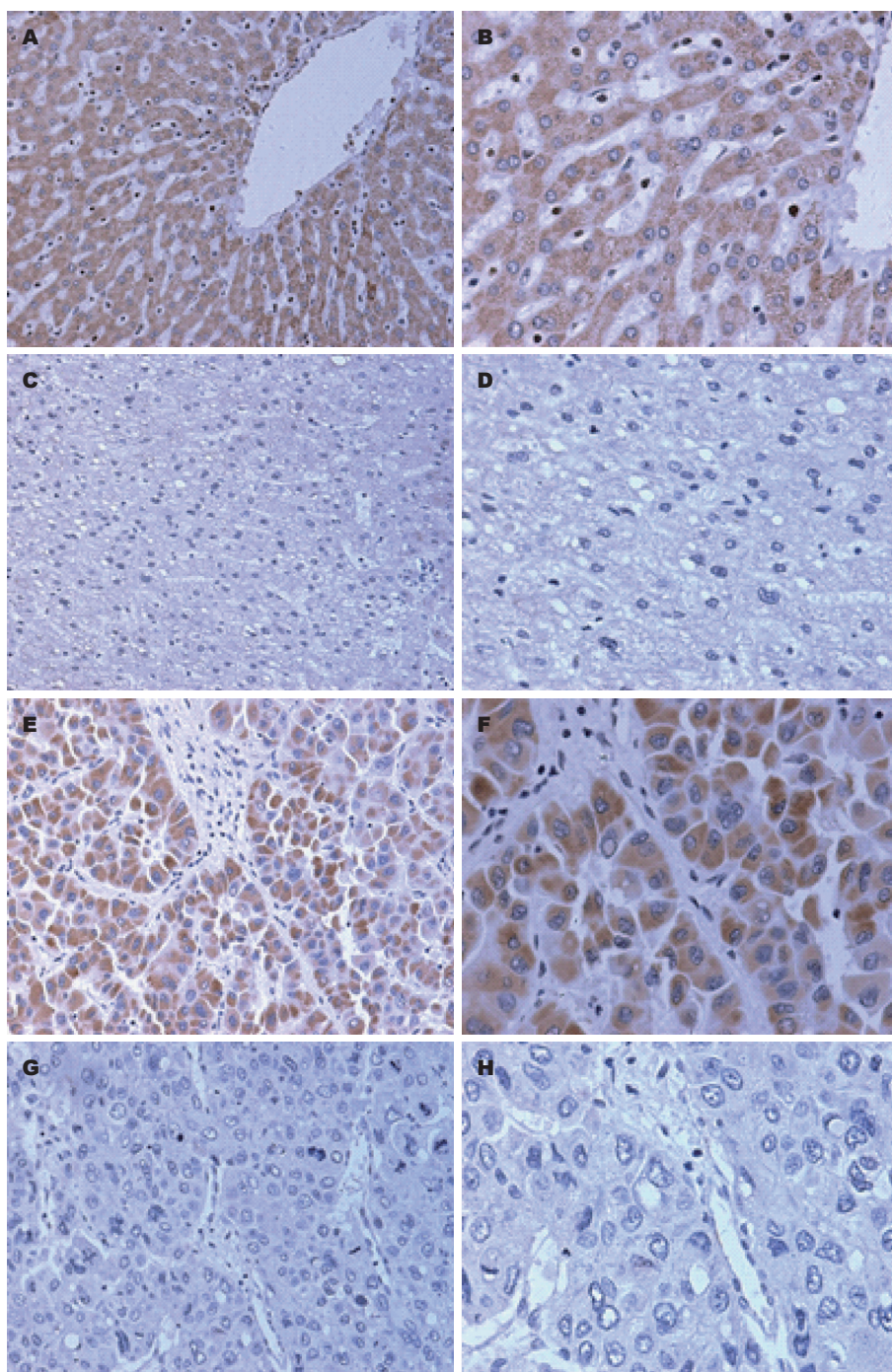


图 1 *CMTM7*在HCC组织及其癌旁组织中的呈性比较(SP法). A, B: 癌旁组织分别在200倍和400倍镜下的阳性染色情况; C, D: 癌旁组织分别在200倍和400倍镜下的阴性染色情况; E, F: HCC组织分别在200倍和400倍镜下的阳性染色情况; G, H: HCC组织分别在200倍和400倍镜下的阴性染色情况. HCC: 肝细胞癌.

0.05, 剔除标准为 $\beta = 0.1$ ), 发现*CMTM7*为HCC患者的独立预后因素( $P = 0.028$ ), 其OR值为3.750(95%CI: 1.156-12.162, 表3).

### 3 讨论

HCC, 简称肝癌, 是消化系统常见的恶性肿瘤, 是多基因遗传因素与环境因素共同作用而引

起的复杂性疾病<sup>[8-10]</sup>. 中国每年约有36万新发病例和35万死亡病例<sup>[11,12]</sup>, 据世界卫生组织《2014年世界癌症报告》显示目前中国HCC发患者数占全球HCC患者的55%. 广西是我国肝癌的高发区, 肝癌死亡率高居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤死亡率的40%<sup>[8,13]</sup>. 尽管以手术切除和肝移植为主的综合治疗使



■名词解释

CpG岛(CpG island): CpG双核苷酸在人类基因组中的分布很不均一,而在基因组的某些区段, CpG保持或高于正常概率。CpG岛主要位于基因的启动子和第一外显子区域,约有60%以上基因的启动子含有CpG岛。CpG岛的GC含量>50%,长度超过200 bp。

表 2 *CMTM7*表达与肝细胞癌临床病理特征的关系

临床病理参数	<i>n</i>	<i>CMTM7</i>		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
		+	-		
性别				0.351	0.553
男	61	13	48		
女	14	2	12		
年龄(岁)				0.013	0.908
<50	34	7	27		
≥50	41	8	33		
吸烟史				0.886	0.352
无	42	10	32		
有	33	5	28		
饮酒史				0.335	0.563
无	35	6	29		
有	40	9	31		
HBV感染				0.521	0.470
无	15	2	13		
有	60	13	47		
肿瘤家族史				1.587	0.208
无	63	11	52		
有	12	4	8		
肿瘤大小				3.854	0.050
<5	38	11	27		
≥5	37	4	33		
肿瘤数目				1.339	0.247
单发	40	10	30		
多发(≥2)	35	5	30		
临床分期				2.286	0.131
I+II期	42	11	31		
III+IV期	33	4	29		
TNM分期				3.938	0.047
T1+T2	43	12	31		
T3+T4	32	3	29		
病理分级				1.616	0.204
I+II	33	10	29		
III	42	5	31		
是否肝硬化				0.853	0.356
无	37	9	28		
有	38	6	32		
远处转移				4.181	0.041
无	51	13	35		
有	24	2	25		
血清AFP(ng/mL)				4.415	0.036
<400	32	10	22		
≥400	43	5	38		

HBV: 乙型肝炎病毒; AFP: 甲胎蛋白。

肝癌的疗效有较大提高,但肝癌临床治愈率和长期生存率无明显改善,在我国术后5年内仍有60%-70%的患者出现转移复发,甚至更

高<sup>[13]</sup>。目前国内外对肝癌的发病原因、预后标志物、分子靶点和癌变机制等进行了广泛的研究<sup>[14-19]</sup>,但肝癌确切的发病分子机制尚不完



表 3 HCC患者术后存活时间COX比例风险模型预后多因素分析

因素	B	Wald	P值	OR	95%CI for OR	
					Lower	Upper
CMTM7	1.322	4.849	0.028	3.750	1.156	12.162

HCC: 肝细胞癌.

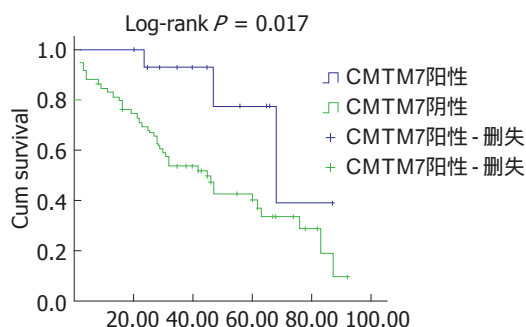


图 2 采用Kaplan-Meier模型分析CMTM7对HCC患者术后存活时间的影响. HCC: 肝细胞癌.

全清楚.

肿瘤的发生、发展与抑癌基因有关. 抑癌基因启动子区CpG岛序列被甲基化修饰后, 可改变基因的表达模式, 导致基因产物表达下调或缺失<sup>[20-22]</sup>. 研究<sup>[2,3]</sup>发现, 在原发食管癌组织中, *CMTM7*的CpG岛存在甲基化修饰, 其所在位点3p22.3存在杂合性缺失, 其表达下调或缺失, 与启动子甲基化修饰和杂合性缺失密切相关, 提示*CMTM7*是一个潜在的抑癌基因. 虽然Li等<sup>[3]</sup>初步报道了*CMTM7*蛋白在Liver cancer和Normal liver中表达比较, 但并未对其临床意义进行后续研究, 其结果还有待进一步验证. 北京大学人民医院胸外科Liu等<sup>[4]</sup>研究发现, *CMTM7*在非小细胞肺癌中起着重要的抑癌作用, 认为*CMTM7*是判断预后的独立因子. Liu等<sup>[5]</sup>发现通过敲减*CMTM7*可以显著促进细胞的增殖、迁移以及体内转移能力; 进一步研究发现, 敲减*CMTM7*通过抑制Rab5活性及早期体内融合, 导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)内化及降解减弱, 从而增加EGFR-AKT信号及肺癌细胞的致瘤性. 鉴于*CMTM7*基因表达下调与食管癌和肺癌的关系, 本实验采用免疫组织化学等方法检测75对肝癌手术患者的冻存癌和癌旁组织, 发现癌组织相比癌旁组织*CMTM7*的表达明显下调( $P<0.05$ ). 这与前面学者在食管癌、肺癌等肿瘤中研究的结果一致<sup>[3-5]</sup>. 当然, 有关*CMTM7*基

因表达下调的分子机制以及*CMTM7*基因在肝癌发生发展中的作用还有待进一步研究探讨.

随着原发性肝癌早期诊断、早期治疗和肝外科手术技术的进步, 总体疗效有所提高. 但肝癌起病隐匿, 恶性程度高, 进展快, 预后很不理想<sup>[23-26]</sup>. 研究<sup>[27-31]</sup>发现, 肿瘤的临床病理特征与肿瘤的预后有着十分紧密的联系, 肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤分期、AFP水平及远处转移、癌栓、肝硬化、血管侵犯以及子灶等临床病理特征的出现则往往预示着肝癌预后不佳. 本实验结合临床病理资料分析发现*CMTM7*表达与肿瘤大小、TNM分期、AFP水平和远处转移有相关性( $P<0.05$ ), 多因素分析发现*CMTM7*阴性表达与远处转移有关; 进一步采用Kaplan-Meier模型分析发现*CMTM7*阴性组患者的术后生存时间明显低于阳性组, 提示*CMTM7*阴性表达可能与HCC患者的预后有关, 推测*CMTM7*表达与其他标志物联合可作为早期发现和诊断肝癌、并判断肝癌患者预后的新的分子标志物. 但是本次实验由于样本量小, 分析偏差大, 是否能作为单一指标来进行诊断或是否是肿瘤侵袭、转移性的标志物, 仍有待大样本的验证.

总之, 本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是HCC不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标. 至于*CMTM7*在肝癌发生、发展中的机制以及可能参与的分子信号通路, 能否成为肝癌早期诊断的分子标志物以及分子靶向治疗的有效靶点, 还需要全面地、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证*CMTM7*阴性表达在肿瘤防治中的指导作用.

#### 4 参考文献

- Han W, Ding P, Xu M, Wang L, Rui M, Shi S, Liu Y, Zheng Y, Chen Y, Yang T, Ma D. Identification of eight genes encoding chemokine-like factor

#### 同行评价

本文立意新颖, 书写规范, 实验结果可靠, 统计学处理得当, 结果风险较可信. 对肝癌发生发展机制探讨有一定意义.



- superfamily members 1-8 (CKLFSF1-8) by in silico cloning and experimental validation. *Genomics* 2003; 81: 609-617 [PMID: 12782130 DOI: 10.1016/S0888-7543(03)00095-8]
- 2 Zhang Y, Wang JY, Han W. A role for CMTM7 in BCR expression and survival in B-1a but not B-2 cells. *Int Immunol* 2014; 26: 47-57 [PMID: 24080084 DOI: 10.1093/intimm/ixt042]
- 3 Li H, Li J, Su Y, Fan Y, Guo X, Li L, Su X, Rong R, Ying J, Mo X, Liu K, Zhang Z, Yang F, Jiang G, Wang J, Zhang Y, Ma D, Tao Q, Han W. A novel 3p22.3 gene CMTM7 represses oncogenic EGFR signaling and inhibits cancer cell growth. *Oncogene* 2014; 33: 3109-3118 [PMID: 23893243 DOI: 10.1038/onc.2013.282]
- 4 Liu Q, Su Y, Jiang GC, Zhou ZL, Liu BC, Bu L, Yang F, Qiao F, Wang J. Change of CMTM7 expression, a potential tumor suppressor, is associated with poor clinical outcome in human non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 3006-3012 [PMID: 23981602]
- 5 Liu B, Su Y, Li T, Yuan W, Mo X, Li H, He Q, Ma D, Han W. CMTM7 knockdown increases tumorigenicity of human non-small cell lung cancer cells and EGFR-AKT signaling by reducing Rab5 activation. *Oncotarget* 2015; 6: 41092-41107 [PMID: 26528697 DOI: 10.18632/oncotarget.5732]
- 6 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]
- 7 Miyazaki A, Yogosawa S, Murakami A, Kitamura D. Identification of CMTM7 as a transmembrane linker of BLNK and the B-cell receptor. *PLoS One* 2012; 7: e31829 [PMID: 22363743 DOI: 10.1371/journal.pone.0031829]
- 8 Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- 9 Nie W, Yan L, Lee YH, Guha C, Kurland IJ, Lu H. Advanced mass spectrometry-based multi-omics technologies for exploring the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Mass Spectrom Rev* 2016; 35: 331-349 [PMID: 24890331 DOI: 10.1002/mas.21439]
- 10 谭盛葵, 余红平, 王志刚, 庞伟毅, 韦茜茜, 韦佳如, 仇小强. 错配修复系统MLH1基因rs1800734多态性与肝细胞癌的关联研究. *中华疾病控制杂志* 2014; 18: 401-404
- 11 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
- 12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 13 汤钊猷. 关于肝癌治疗的策略. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 337-339
- 14 Tan C, Liu S, Tan S, Zeng X, Yu H, Li A, Bei C, Qiu X. Polymorphisms in microRNA target sites of forkhead box O genes are associated with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0119210 [PMID: 25739100 DOI: 10.1371/journal.pone.0119210]
- 15 Li J, Xu Y, Long XD, Wang W, Jiao HK, Mei Z, Yin QQ, Ma LN, Zhou AW, Wang LS, Yao M, Xia Q, Chen GQ. Cbx4 governs HIF-1 $\alpha$  to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity. *Cancer Cell* 2014; 25: 118-131 [PMID: 24434214 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.008]
- 16 Xia L, Huang W, Tian D, Zhu H, Qi X, Chen Z, Zhang Y, Hu H, Fan D, Nie Y, Wu K. Overexpression of forkhead box C1 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 610-624 [PMID: 22911555 DOI: 10.1002/hep.26029]
- 17 闫萌, 谭盛葵, 肖胜军, 侯巧燕. 肝细胞癌中PcG相关蛋白RYBP的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 1294-1296
- 18 Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 363-376 [PMID: 21358748 DOI: 10.1038/nrg2958]
- 19 谭盛葵, 王维伟, 刘顺, 韦茜茜, 韦佳如, 王志刚, 闫萌, 仇小强. hMSH2基因多态性和环境因素的交互作用与肝细胞癌的关系. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 676-679
- 20 Stirzaker C, Song JZ, Ng W, Du Q, Armstrong NJ, Locke WJ, Statham AL, French H, Pidsley R, Valdes-Mora F, Zotenko E, Clark SJ. Methyl-CpG-binding protein MBD2 plays a key role in maintenance and spread of DNA methylation at CpG islands and shores in cancer. *Oncogene* 2016 [PMID: 27593931 DOI: 10.1038/onc.2016.297]
- 21 Thomson JP, Ottaviano R, Unterberger EB, Lempiäinen H, Muller A, Terranova R, Illingworth RS, Webb S, Kerr AR, Lyall MJ, Drake AJ, Wolf CR, Moggs JG, Schwarz M, Meehan RR. Loss of Tet1-Associated 5-Hydroxymethylcytosine Is Concomitant with Aberrant Promoter Hypermethylation in Liver Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 3097-3108 [PMID: 27197233 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1910]
- 22 Raynal NJ, Lee JT, Wang Y, Beaudry A, Madireddi P, Garriga J, Malouf GG, Dumont S, Dettman EJ, Gharibyan V, Ahmed S, Chung W, Childers WE, Abou-Gharbia M, Henry RA, Andrews AJ, Jelinek J, Cui Y, Baylin SB, Gill DL, Issa JP. Targeting Calcium Signaling Induces Epigenetic Reactivation of Tumor Suppressor Genes in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1494-1505 [PMID: 26719529 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2391]
- 23 Dong QZ, Zhang XF, Zhao Y, Jia HL, Zhou HJ, Dai C, Sun HJ, Qin Y, Zhang WD, Ren N, Ye QH, Qin LX. Osteopontin promoter polymorphisms at locus -443 significantly affect the metastasis and prognosis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1024-1034 [PMID: 23079960 DOI: 10.1002/hep.26103]
- 24 OuYang HY, Xu J, Luo J, Zou RH, Chen K, Le Y, Zhang YF, Wei W, Guo RP, Shi M. MEP1A contributes to tumor progression and predicts poor clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 1227-1239 [PMID: 26660154 DOI: 10.1002/hep.28397]
- 25 Zhang Y, Liu Y, Duan J, Yan H, Zhang J, Zhang H,



- Fan Q, Luo F, Yan G, Qiao K, Liu J. Hippocalcin-like 1 suppresses hepatocellular carcinoma progression by promoting p21(Waf/Cip1) stabilization by activating the ERK1/2-MAPK pathway. *Hepatology* 2016; 63: 880-897 [PMID: 26659654 DOI: 10.1002/hep.28395]
- 26 Tang B, Qi G, Sun X, Tang F, Yuan S, Wang Z, Liang X, Li B, Yu S, Liu J, Huang Q, Wei Y, Zhai R, Lei B, Guo X, He S. HOXA7 plays a critical role in metastasis of liver cancer associated with activation of Snail. *Mol Cancer* 2016; 15: 57 [PMID: 27600149 DOI: 10.1186/s12943-016-0540-4]
- 27 Jin J, Niu X, Zou L, Li L, Li S, Han J, Zhang P, Song J, Xiao F. AFP mRNA level in enriched circulating tumor cells from hepatocellular carcinoma patient blood samples is a pivotal predictive marker for metastasis. *Cancer Lett* 2016; 378: 33-37 [PMID: 27160647 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.033]
- 28 Xiao S, Chang RM, Yang MY, Lei X, Liu X, Gao WB, Xiao JL, Yang LY. Actin-like 6A predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Hepatology* 2016; 63: 1256-1271 [PMID: 26698646 DOI: 10.1002/hep.28417]
- 29 Zhu AX, Chen D, He W, Kanai M, Voi M, Chen LT, Daniele B, Furuse J, Kang YK, Poon RT, Vogel A, Chiang DY. Integrative biomarker analyses indicate etiological variations in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 296-304 [PMID: 27130844 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.015]
- 30 Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-4483 [PMID: 21437884 DOI: 10.1002/cncr.25960]
- 31 Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH, Frigo AC, Giacomini A, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Sacco R, Morisco F, Biasini E, Foschi FG, Gasbarrini A, Svegliati Baroni G, Virdone R, Masotto A, Trevisani F, Cillo U. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med* 2016; 13: e1002006 [PMID: 27116206 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002006]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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



# MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌易感性的Meta分析

刘 飘, 高振华, 马继春, 杨 健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪

## ■背景资料

胃癌 (gastric cancer, GC) 是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 具有高发病率及死亡率。目前对GC的确切病因和发病机制尚不明确。目前认为饮食习惯、环境因素、幽门螺杆菌感染等与GC密切相关。此外, 遗传因素和GC易感性之间有密切的关系, 寻找与GC相关的遗传位点对GC的防治和治疗有重要意义。

刘飘, 马继春, 甘肃中医药大学临床学院 甘肃省兰州市 730000

高振华, 白银市第一人民医院肝胆外科 甘肃省白银市 730900

杨健, 闫海龙, 宁夏医科大学临床学院 宁夏回族自治区银川市 750004

张永斌, 姚继彬, 达明绪, 甘肃省人民医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

刘飘, 在读硕士, 主要从事胃癌的发生及转移的基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560391。

作者贡献分布: 此课题由刘飘、高振华及达明绪设计; 研究过程由刘飘、高振华、杨健、张永斌及闫海龙操作完成; 数据分析由刘飘、马继春及姚继彬完成; 本论文写作由刘飘完成。

通讯作者: 达明绪, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院肿瘤外科。  
[hxdamingxu@hotmail.com](mailto:hxdamingxu@hotmail.com)  
电话: 0931-8281023

收稿日期: 2016-08-02  
修回日期: 2016-09-11  
接受日期: 2016-09-25  
在线出版日期: 2016-12-08

## Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials

Piao Liu, Zhen-Hua Gao, Ji-Chun Ma, Jian Yang, Yong-Bin Zhang, Hai-Long Yan, Ji-Bin Yao, Ming-Xu Da

Piao Liu, Ji-Chun Ma, Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Zhen-Hua Gao, Department of Surgical Oncology, the First People's Hospital of Baiyin, Baiyin 730900, Gansu Province, China

Jian Yang, Hai-Long Yan, Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Yong-Bin Zhang, Ji-Bin Yao, Ming-Xu Da, Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560391.

Correspondence to: Ming-Xu Da, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. [hxdamingxu@hotmail.com](mailto:hxdamingxu@hotmail.com)

Received: 2016-08-02  
Revised: 2016-09-11  
Accepted: 2016-09-25  
Published online: 2016-12-08

## Abstract

### AIM

To investigate the association between the MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer (GC) by conducting a meta-analysis.

### METHODS

PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Database were searched for published case-control studies investigating the relationship between the MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to GC. Data were extracted and cross-checked from the case-control studies by two independent reviewers. Statistical analysis and heterogeneity test were conducted with Stata12.0.

## □同行评议者

沈志勇, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科; 孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科



## RESULTS

Ten case-control studies including 10700 GC patients and 12891 controls were analyzed in this meta-analysis. Results indicated that allele model (A vs G: OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56,  $P < 0.001$ ), dominant model (AA + AG vs GG: OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61,  $P < 0.001$ ), co-dominant model (AA vs GG: OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08,  $P < 0.001$ ), and recessive model (AA vs AG+GG: OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76,  $P < 0.001$ ) were strongly associated with the risk of GC. Subgroup analysis showed that allele model (A vs G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60), dominant model (AA vs GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66) and co-dominant model (AA vs AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07) increased the risk of GC in Caucasians.

## CONCLUSION

The MUC1 rs4072037 polymorphism is closely associated with the susceptibility to GC, and the allele A increases the risk of GC. MUC1 rs4072037 polymorphism may be used as a potential biomarker for GC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; MUC1 rs4072037; Polymorphism; Case-control trials; Meta-analysis

Liu P, Gao ZH, Ma JC, Yang J, Zhang YB, Yan HL, Yao JB, Da MX. Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4576-4583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4576.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4576>

## 摘要

### 目的

探讨MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性的关系。

### 方法

计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP及万方数据库, 收集MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的病例对照研究。检索时限均为从各数据库建库至2016-01, 语言及语种不限。由2位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料、评价质量, 利用Stata12.0软件对纳入研究进行统计分析及异质性检验。

## 结果

共纳入10个病例对照研究, 总计病例组10700例, 对照组12891例。Meta分析结果显示: MUC1 rs4072037基因各模型(A vs G: OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56,  $P < 0.001$ ; AA vs GG: OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08,  $P < 0.001$ ; AA+AG vs GG: OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61,  $P < 0.001$ ; AA vs AG+GG: OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76,  $P < 0.001$ )均与GC的发生存在显著相关( $P < 0.05$ ); 在亚组分析结果显示: 在种族方面, 等位基因模型(A vs G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60), 累加遗传模型(AA vs GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66)及隐性模型(AA vs AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07)高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性具有一定关联, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险。MUC1 rs4072037基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; MUC1 rs4072037; 基因多态性; 病例-对照研究; Meta分析

**核心提要:** 单核苷酸多态性是人类可遗传变异中最常见的形式, 他与种族差异、疾病易感性等有关。本研究首次采用Meta分析的方法证实MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性具有相关性, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险, 且该基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值。

刘飘, 高振华, 马继春, 杨健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪. MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4576-4583 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4576.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4576>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是目前世界上最为常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。据统计<sup>[2]</sup>, 2012年全球GC新发病例约为951600例, 因GC而死亡的病例约有723100例, 分别占有所有病例的8%和死亡病例的10%。近年来GC的发病在中国虽有下降趋势, 然而其机制仍不明确<sup>[3]</sup>。GC的发生发展

## 研究前沿

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是最常见的基因变异, 其与肿瘤易感性的关系是当前肿瘤病因学研究的一项重要课题。MUC1相关基因的SNP可以改变MUC1的表达量及功能, 进而导致肿瘤等疾病的发生。近年来, 关于MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的单个研究结果不尽一致, 且相关Meta分析存在纳入文献较少的缺点。



# 相关报道

Zheng等对2012-07之前的6580例GC患者和10324例健康人基因型数据进行Meta分析后结果显示, MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性有关, 等位基因G的频率增高可以有效地降低GC的发病风险(OR = 0.72, 95%CI: 0.68-0.77).

是多因素、多步骤的过程, 是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 并且存在一定的个体易感性<sup>[4]</sup>. 大量临床资料显示, 缺乏GC预防和早期诊断的方法, 多数GC患者发现即为进展期或晚期, 严重威胁人类的生命及生存质量.

近年来, 基因多态性在GC的发生发展过程中的作用逐渐受到关注<sup>[5]</sup>, MUC1是黏蛋白的一类, 是MUC1基因编码的高分子量糖蛋白, 广泛分布于机体正常各黏膜表面, 是胃黏液非常重要的成分之一, 其对正常胃黏膜起润滑、保护、介导信号转导<sup>[6]</sup>. MUC1基因被证实存在GC的发生过程中存在异常表达<sup>[7]</sup>, 其主要有7个外显子, 已知第2外显子存在可变数目重复序列多态及其上游的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 导致MUC1长度和结构上变异. 基因多态性是个体遗传易感差异性的最主要原因之一, 而SNP是人类可遗传变异中最常见的形式<sup>[8]</sup>. SNP rs4072037位于MUC1基因的第2外显子, 特异性的控制第一外显子和第二外显子之间的选择性剪接. 有较多研究结果显示MUC1 rs4072037基因多态性与GC的发生具有一定的联系, 但结论尚不统一<sup>[9,10]</sup>. 本研究旨在通过Meta分析的方法定量分析MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的关系, 为临床预防和早期诊断GC提供新思路 and 理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP及WanFang Data, 收集MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的病例-对照研究, 检索时限均为从各数据库建库至2016-01, 语言及语种不限. 采用主题词和关键词相结合的方式进行检索. 英文检索词为MUC1、mucin-1、rs4072037、lq22、polymorphism和gastric cancer、gastric carcinoma、stomach tumor、stomach cancer、gastric neoplasms. 中文检索词包括MUC1、mucin-1、基因多态性、rs4072037、lq22、GC或胃肿瘤. 同时手工检索和追溯参考文献, 尽可能查找符合要求的灰色文献. 纳入标准: (1)公开发表的研究因素为MUC1基因的SNP rs4072037与GC易感性的病例对照研究; (2)病理学或细胞学确诊的GC患者, 不论GC发生的部位及GC分期; (3)对照组

为健康人群; (4)有各种基因型频率的数据, 有或可计算出OR值及95%CI; (5)若多项研究描述的原始数据一样, 则纳入描述最详细的研究; (6)对照组符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(Hardy Weinberg equilibrium, HWE)<sup>[11]</sup>. 排除标准: (1)仅有摘要的会议汇编、综述、个案报道等; (2)非原始研究; (3)非病因学研究; (4)基因型与MUC1 rs4072037无关或研究因素是与MUC1 rs4072037交互作用的基因或环境因素; (5)文献或资料重复; (6)最终经联系作者仍无原始数据或无法查找到原文的文献.

## 1.2 方法

**1.2.1 文献质量评价:** 依据Newcastle-Ottawa评分系统(Newcastle-Ottawa scale, NOS)<sup>[12]</sup>文献质量评价量表对纳入文献进行质量评价. 条目包括: (1)病例确定是否恰当(1分); (2)病例的代表性(1分); (3)对照的选择(1分); (4)对照的确定(1分); (5)设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2分); (6)暴露因素的确定(1分); (7)采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素(1分); (8)无应答率(1分). 满分为9分, 其中0-4分为低质量研究, 5-9分为高质量研究.

**1.2.2 资料提取:** 由两名研究者独立按照预先设计好的统一的数据提取表对纳入文献进行资料提取, 提取内容包括第一作者、发表年份、国家、种族、样本量、基因型检测方法、等位基因是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡等. 若原始数据不全, 则联系第一作者或者通讯作者予以补齐. 若意见不一致, 则通过讨论解决或由第三位研究者(达明绪)协助解决.

**统计学处理** 采用Stata12软件进行Meta分析. 采用Q检验对纳入的研究进行异质性检验,  $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$ , 认为研究间异质性较小, 则采用固定效应模型进行数据合并; 若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ , 认为研究间异质性较大, 则采用随机效应模型. 计算OR及其95%CI, 并绘制森林图, 评价等位基因模型(A vs G)、累加遗传模型(AA vs GG)、显性遗传模型(AA+AG vs GG)和隐性遗传模型(AA vs AG+GG)分别与GC易感性的关联强度. 根据种族进行亚组分析. 通过逐项剔除单个研究来评估该研究对合并效应量的影响, 进行敏感度分析, 检测研究结果的稳定性. 绘制漏斗图及Begg法检测发表偏倚, 以各研究OR值的对数为纵坐标、OR值对数的标准误为横坐标, 若不对称则表明有潜在的发表偏倚.



表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表年份	国家	种族	基因分型技术	病例组	对照组	HWE
Xu等 <sup>[7]</sup>	2009	中国	亚洲人种	PCR-SSPs	138	241	Yes
Peters等 <sup>[13]</sup>	2010	波兰	高加索人种	SNPlex	272	376	Yes
Zhang等 <sup>[14]</sup>	2011	中国	亚洲人种	TaqMan	1658	1833	Yes
Palmer等 <sup>[15]</sup>	2012	美国	高加索人种	TaqMan	311	207	Yes
Li等 <sup>[16]</sup>	2013	中国	亚洲人种	TaqMan	335	334	Yes
Song等 <sup>[17]</sup>	2013	韩国	亚洲人种	TaqMan	3245	1700	Yes
Kupcomskas等 <sup>[18]</sup>	2014	德国	高加索人种	RT-PCR	252	246	Yes
张彬等 <sup>[19]</sup>	2013	中国	亚洲人种	PCR-SSPs	288	287	Yes
Abnet等 <sup>[20]</sup>	2010	中国	亚洲人种	Chip	2240	3302	No
Saeki等 <sup>[21]</sup>	2011	韩国	亚洲人种	TaqMan	452	372	Yes
Saeki等 <sup>[21]</sup>	2011	日本	亚洲人种	TaqMan	304	1465	Yes
Saeki等 <sup>[21]</sup>	2011	日本	亚洲人种	Illumina 610-Quad Beadchip	606	1264	Yes
Saeki等 <sup>[21]</sup>	2011	日本	亚洲人种	Fluidigm 96.96 Dynamic Array	599	1264	Yes

## ■ 创新亮点

目前关于MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的单个研究结果不尽一致,且相关Meta分析纳入文献较少。本文广泛检索相关文献,更加系统的评价MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性之间的关系。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果及纳入研究特征** 由2名研究员按照纳入排除标准独立进行文献筛选和核对,初检文献42篇,其中英文30篇,中文12篇,经Endnote X6去重后得22篇,阅读题目及摘要排除8篇(综述3篇,个案1篇,会议摘要2篇,重复发表2篇),初步纳入14篇,经获取及阅读全文后排除4篇(数据不全3篇,重复1篇),最终纳入10个研究<sup>[7,13-21]</sup>,病例组10700例,对照组12891例。纳入文献基本特征如表1。

**2.2 纳入研究的质量评价** 根据NOS量表对纳入的研究进行质量评价,8个条目总分为9分,纳入的10个研究得分均 $\geq 7$ 分,平均为 $8.30 \pm 0.67$ 分,表明所纳入的病例对照研究均为高质量研究。其中条目(1)、(6)、(7)、(8)均为满分,提示病例的代表性、暴露因素的确定及实施以及应答情况各研究报道详实可靠,但其他条目各有一个研究报道欠充分,提示在对照组的选择及组间可比性方面部分研究质量有待商榷。

**2.3 Meta分析结果** 共纳入10个研究<sup>[7,13-21]</sup>,包括病例组10700例,对照组12891例。等位基因(A vs G)、隐性遗传模型(AA vs AG+GG)的异质性检验结果分别为 $I^2 = 63.0\%$ 、 $I^2 = 67.2\%$ ,表明存在统计学异质性,故采用随机效应模型。累加遗传模型(AA vs GG)、显性遗传模型(AA+AG vs GG)的异质性检验结果分别为 $I^2 = 7.7\%$ 、 $I^2 = 15.8\%$ ,表明无统计学异质性,故采用固定效应模型合并效应量。

按基因型分析,等位基因(OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56,  $P < 0.001$ )、累加遗传模型

(OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08,  $P < 0.001$ , 图1)、显性遗传模型(OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61,  $P < 0.001$ )及隐性遗传模型(OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76,  $P < 0.001$ )中各基因型的GC易感性差异均有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

**2.4 亚组分析** 对纳入的研究人种进行亚组分析,各组进行异质性分析发现 $I^2 < 50\%$ ,故均采用固定效应模型进行数据合并,结果显示:在种族方面,等位基因模型(A vs G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60)、累加遗传模型(AA vs GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66)及隐性模型(AA vs AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07)高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

**2.5 敏感性分析** 采用逐一排除研究的方法进行敏感性分析,重新估计合并效应量,并与排除前的合并效应量进行比较,结果显示效应量无明显改变,纳入研究结果间异质性不显著(图2)。

**2.6 发表偏倚评估** MUC1基因的SNP rs4072037与GC易感性Meta分析发表偏倚分析(Egger's test)如表4。漏斗图基本呈对称分布(图3),分析结果提示无明显发表偏倚。

## 3 讨论

GC的发生是遗传-环境因素共同作用的结果,并且存在一定的个体易感性。我国GC具有高发病率及死亡率,早发现、早治疗是目前降低GC死亡率的最关键手段<sup>[22]</sup>。通过分子生物学标记(如GC易感基因)发现GC发生的高危人群,从而采取针对性的预防和治疗措施。MUC1基



应用要点

本文采用Meta分析的方法综合评价MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的关系,发现MUC1 rs4072037基因多态性与GC的发病风险存在相关性,对GC的早期筛查及基因靶向治疗提供思考。

表 2 MUC1 rs4072037与GC易感性Meta分析结果

遗传模式	异质性P值	I <sup>2</sup>	统计分析模型	OR值	95%CI
A vs G	0.001	63.0%	随机效应模型	1.42	1.29 - 1.56
AA vs GG	0.369	7.7%	固定效应模型	1.78	1.52 - 2.08
AA+AG vs GG	0.285	15.8%	固定效应模型	1.40	1.21 - 1.61
AA vs AG+GG	0.000	67.2%	随机效应模型	1.56	1.38 - 1.76

GC: 胃癌。

表 3 亚组分析结果

分层因素	研究数量	A vs G			AA vs GG			AA+AG vs GG			AA vs AG+GG		
		OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
种族													
亚洲人	7	1.37	1.29 - 1.45	0.00	1.72	1.43 - 2.08	0.00	1.58	1.32 - 1.91	0.00	1.08	1.04 - 1.13	0.00
高加索人	3	1.39	1.21 - 1.60	0.00	2.01	1.51 - 2.66	0.00	1.20	1.32 - 1.91	0.11	1.63	1.29 - 2.07	0.00

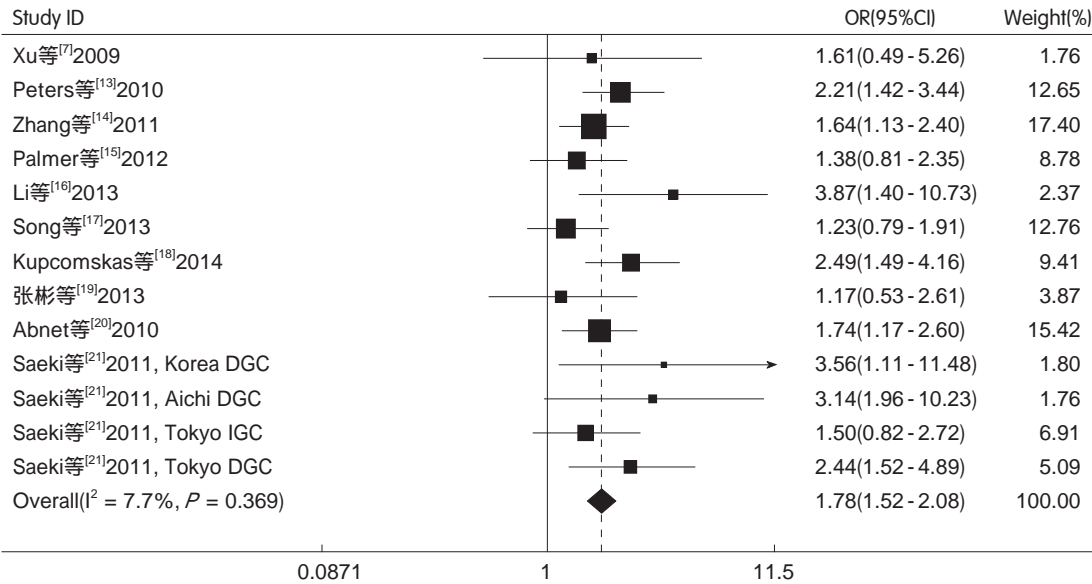


图 1 MUC1 rs4072037与GC易感性Meta分析基因型AA vs GG森林图。GC: 胃癌。

因参与肿瘤细胞转移、增生等过程<sup>[23]</sup>,其异常表达与肿瘤的发生和转移密切相关<sup>[24-26]</sup>。研究<sup>[27]</sup>表明,MUC1与4类erbB家族成员均可发生相互作用,MUC1的表达抑制erbB1的降解,使细胞中表皮生长因子受体的总量增加,这可能是细胞发生癌变的机制之一。MUC1基因在GC的发生、发展过程中存在异常表达<sup>[28]</sup>,已有多项研究证实MUC1 rs4072037基因的多态性与GC的发生有关,然而结果却不尽一致。

在本文Meta分析中发现MUC1基因的SNP rs4072037无论是在等位基因A频率的易感性

方面(OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56, P<0.001),还是在累加遗传模型(OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08, P<0.001)、显性遗传模型(OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61, P<0.001)和隐性遗传模型(OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76, P<0.001)方面,均与GC的发生存在显著相关性(P<0.05)。由于多个遗传模型的Meta分析中,均存在一定的异质性,故暂不排除存在假阳性结果的可能。GC是一种多因素、多阶段衍发的恶性疾病,MUC1 rs4072037只是诸多易感因素之一,而Meta分析是对已发表的相似研究进行综合分析,以期增



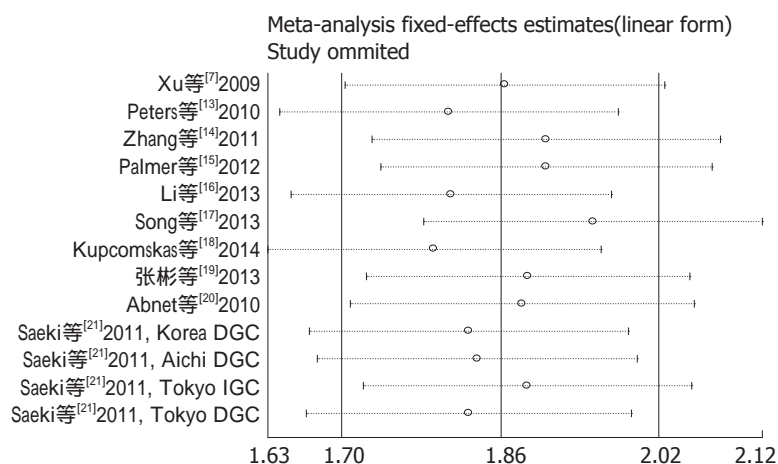


图 2 敏感性分析结果。

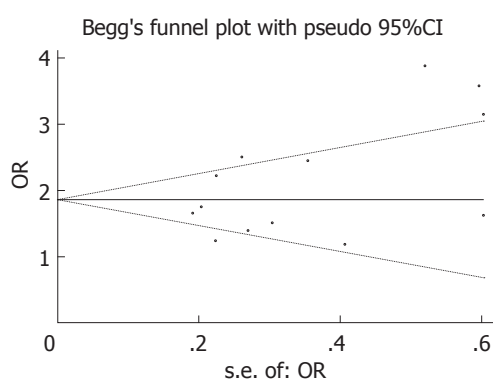


图 3 基因型AA vs GG漏斗图。

大样本量, 提高统计效能, 增加结果可靠性, 故其结果受纳入研究质量的影响较大。Zheng等<sup>[29]</sup>对2012-07之前的6580例GC患者和10324例健康人基因型数据进行Meta分析后结果显示, 等位基因G的频率增高可以有效的降低GC的发病风险(OR = 0.72, 95%CI: 0.68-0.77), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。Duan等<sup>[30]</sup>的研究结果显示, MUC1 rs4072037基因多态性各基因型均与GC的发生具有一定的关系(G vs A: OR = 0.71, 95%CI: 0.63-0.80,  $P < 0.01$ ; GA vs AA: OR = 0.61, 95%CI: 0.55-0.67,  $P < 0.01$ ; GG vs AA: OR = 0.58, 95%CI: 0.47-0.71,  $P < 0.01$ ; AG+AA vs GG: OR = 0.60, 95%CI: 0.55-0.60,  $P < 0.01$ ; GG vs AG+AA: OR = 0.70, 95%CI: 0.58-0.85,  $P < 0.01$ )。以上研究结果也进一步证实了本Meta分析结论的真实性, 本研究通过对人种进行亚组分析后结果进一步提示, 等位基因模型、累加遗传模型及隐性模型高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种, 但结果仍需进一步大样本多中心高质量的研究证实。本文敏感性分析证实本

#### 名词解释

单核苷酸多态性 (SNP): 是指不同个体的基因在某一特定位置上存在单碱基的突变, 他是人类可遗传变异中最常见的一种, 其数目庞大, 分布广泛, 并且在不同人群中的分布存在差异, 而这种分布的差异, 很可能代表了这些不同人群间的遗传差异。

表 4 发表偏倚分析结果(Egger's test)

遗传学模型	Std	t值	P值	95%CI
A vs G	1.54	1.90	0.084	-0.46 - 6.32
AA vs GG	1.50	1.94	0.079	-0.39 - 6.20
AA+AG vs GG	1.04	2.90	0.014	-0.73 - 5.30
AA vs GG+GA	1.36	2.93	0.014	-0.99 - 6.96

文结果是稳定可靠的, 我们采用Begg漏斗图和Egger检验分别定性和定量地评估了发表偏倚, 提示本文并无显著的发表偏倚, 说明结论较可靠。

我们的分析结果也可能存在一定的局限性: (1)虽然纳入研究数达10个, 但普遍样本量偏小, 存在假阳性的可能; (2)由于大部分纳入研究无更详细的分组数据, 如性别、肿瘤的病例分型、患者生活习惯等, 故无法进一步进行亚组分析; (3)本系统评价是基于历史文献的数据, 相关混杂因素得不到有效控制; (4)由于文献提供的资料有限, 本研究未考虑到基因-基因、基因-环境的交互作用。

总之, MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性有关, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险。MUC1 rs4072037基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值。

#### 4 参考文献

- Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett



□ 同行评价

本文文笔流畅, 叙述清楚。题目简明反应研究问题及内容, 内容较新颖, 整体科学性、可读性可反映本专业较先进水平。

- C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 3 Liu X, Wang Z, Zhang X, Chang J, Tang W, Gan L, Wu Z, Li J. MUC1 gene polymorphism rs4072037 and susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Springerplus* 2014; 3: 599 [PMID: 25332893 DOI: 10.1186/2193-1801-3-599]
- 4 McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 664-674 [PMID: 25134511 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143]
- 5 Roberts-Thomson IC, Butler WJ. Polymorphism and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 793-794 [PMID: 15854000 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03938.x]
- 6 Lindén SK, Sheng YH, Every AL, Miles KM, Skoog EC, Florin TH, Sutton P, McGuckin MA. MUC1 limits *Helicobacter pylori* infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000617 [PMID: 19816567 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000617]
- 7 Xu Q, Yuan Y, Sun LP, Gong YH, Xu Y, Yu XW, Dong NN, Lin GD, Smith PN, Li RW. Risk of gastric cancer is associated with the MUC1 568 A/G polymorphism. *Int J Oncol* 2009; 35: 1313-1320 [PMID: 19885554]
- 8 Liu J, Sun L, Xu Q, Tu H, He C, Xing C, Yuan Y. Association of nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms with gastric cancer and atrophic gastritis risks. *Oncotarget* 2016; 7: 6972-6983 [PMID: 26760766 DOI: 10.18632/oncotarget.6853]
- 9 Xu F, Liu F, Zhao H, An G, Feng G. Prognostic Significance of Mucin Antigen MUC1 in Various Human Epithelial Cancers: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2286 [PMID: 26683959 DOI: 10.1097/MD.0000000000002286]
- 10 Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Nitti D. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1209-1219 [PMID: 25731870 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309168]
- 11 Ward R, Carroll RJ. Testing Hardy-Weinberg equilibrium with a simple root-mean-square statistic. *Biostatistics* 2014; 15: 74-86 [PMID: 23975799 DOI: 10.1093/biostatistics/kxt028]
- 12 Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 45 [PMID: 24690082 DOI: 10.1186/1471-2288-14-45]
- 13 Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-680 [PMID: 16467236 DOI: 10.1001/jama.295.6.676]
- 14 Zhang H, Jin G, Li H, Ren C, Ding Y, Zhang Q, Deng B, Wang J, Hu Z, Xu Y, Shen H. Genetic variants at 1q22 and 10q23 reproducibly associated with gastric cancer susceptibility in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2011; 32: 848-852 [PMID: 21427165 DOI: 10.1093/carcin/bgr051]
- 15 Palmer AJ, Lochhead P, Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Lissowska J, Vaughan TL, Berry S, Gammon M, Risch H, El-Omar EM. Genetic variation in C20orf54, PLCE1 and MUC1 and the risk of upper gastrointestinal cancers in Caucasian populations. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 541-544 [PMID: 22805490 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283529b79]
- 16 Li F, Zhong MZ, Li JH, Liu W, Li B. Case-control study of single nucleotide polymorphisms of PSCA and MUC1 genes with gastric cancer in a Chinese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2593-2596 [PMID: 22938426 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2593]
- 17 Song HR, Kim HN, Kweon SS, Choi JS, Shim HJ, Cho SH, Chung IJ, Park YK, Kim SH, Choi YD, Joo KW, Shin MH. Common genetic variants at 1q22 and 10q23 and gastric cancer susceptibility in a Korean population. *Tumour Biol* 2014; 35: 3133-3137 [PMID: 24254309 DOI: 10.1007/s13277-013-1409-4]
- 18 Kupcinskis J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, Kevalaite G, Leja M, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Kupcinskis L, Malfertheiner P. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are associated with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34: 7167-7175 [PMID: 25503145]
- 19 张彬. 包头地区汉族人群MUC1基因单核苷酸多态性rs4072037与幽门螺旋杆菌感染、非贲门胃癌发生的关系. 包头: 内蒙古科技大学包头医学院, 2012
- 20 Abnet CC, Freedman ND, Hu N, Wang Z, Yu K, Shu XO, Yuan JM, Zheng W, Dawsey SM, Dong LM, Lee MP, Ding T, Qiao YL, Gao YT, Koh WP, Xiang YB, Tang ZZ, Fan JH, Wang C, Wheeler W, Gail MH, Yeager M, Yuenger J, Hutchinson A, Jacobs KB, Giffen CA, Burdett L, Fraumeni JF, Tucker MA, Chow WH, Goldstein AM, Chanock SJ, Taylor PR. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2010; 42: 764-767 [PMID: 20729852 DOI: 10.1038/ng.649]
- 21 Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H. A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 892-902 [PMID: 21070779 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.058]
- 22 黄冠男, 刁玉荃, 姜相君. 探讨MUC1基因多态性与胃癌遗传易感性的关系. 中华临床医师杂志 2013; 7: 35-37
- 23 彭志红, 汪荣泉. 粘蛋白研究进展. 胃肠病学和肝病科学杂志 2010; 19: 952-955
- 24 Mukhopadhyay P, Chakraborty S, Ponnusamy MP, Lakshmanan I, Jain M, Batra SK. Mucins in the pathogenesis of breast cancer: implications in diagnosis, prognosis and therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 224-240 [PMID: 21277939 DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.01.001]



- 25 Senapati S, Das S, Batra SK. Mucin-interacting proteins: from function to therapeutics. *Trends Biochem Sci* 2010; 35: 236-245 [PMID: 19913432 DOI: 10.1016/j.tibs.2009.10.003]
- 26 黄晓辉, 徐迎新, 李荣, 刘洪一, 张敏丽. 血清MUC1、MUC2及MUC5AC表达与胃癌的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1299-1303
- 27 Pochampalli MR, el Bejjani RM, Schroeder JA. MUC1 is a novel regulator of ErbB1 receptor trafficking. *Oncogene* 2007; 26: 1693-1701 [PMID: 16983337 DOI: 10.1038/sj.onc.1209976]
- 28 Wei X, Xu H, Kufe D. Human MUC1 oncoprotein regulates p53-responsive gene transcription in the genotoxic stress response. *Cancer Cell* 2005; 7: 167-178 [PMID: 15710329 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.01.008]
- 29 Zheng L, Zhu C, Gu J, Xi P, Du J, Jin G. Functional polymorphism rs4072037 in MUC1 gene contributes to the susceptibility to gastric cancer: evidence from pooled 6,580 cases and 10,324 controls. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5791-5796 [PMID: 24072653 DOI: 10.1007/s11033-013-2682-4]
- 30 Duan F, Song C, Dai L, Cui S, Zhang X, Zhao X. The effect of MUC1 rs4072037 functional polymorphism on cancer susceptibility: evidence from published studies. *PLoS One* 2014; 9: e95651 [PMID: 24755768 DOI: 10.1371/journal.pone.0095651]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

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



## 表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤

### ■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠炎症。UC 涉及易感性基因响应肠道微生物内环境及其他外环境因素的变化, 又可引起慢性炎症。而表观遗传修饰调控相关基因表达与 UC 患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关。因此, 表观遗传修饰也许是一个突破点。

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

胡毓诗, 成都体育学院运动医学系 四川省成都市 610075

张何骄子, 在读硕士, 主要从事针灸作用的机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373737; 四川省教育厅课题资助项目, No. 15ZA0103; 霍英东教育基金资助项目, No. 141041; 四川省科技厅课题资助项目, No. 2015JQ0058。

作者贡献分布: 本文由张何骄子完成; 王祥与杨惠负责语句校验; 吴巧凤与胡毓诗负责文章思路梳理。

通讯作者: 胡毓诗, 副教授, 610075, 四川省成都市武侯区体院路2号, 成都体育学院运动医学系。huyushi@cdu.edu.cn  
电话: 028-85073819

收稿日期: 2016-07-23  
修回日期: 2016-08-16  
接受日期: 2016-10-08  
在线出版日期: 2016-12-08

### Progress in epigenetic research of ulcerative colitis

He Jiao-Zi Zhang, Hui Yang, Yu-Shi Hu, Xiang Wang, Qiao-Feng Wu

He Jiao-Zi Zhang, Hui Yang, Yu-Shi Hu, Xiang Wang, Qiao-Feng Wu, School of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Yu-Shi Hu, Department of Sports Medicine, Chengdu Sport University, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737; Education Department of Sichuan Province, No. 15ZA0103; Huoyingdong Education Fund, No. 141041; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQ0058.

Correspondence to: Yu-Shi Hu, Associate Professor, Department of Sports Medicine, Chengdu Sport University, 2 Tiyu road, Wuhou District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. huyushi@cdu.edu.cn

Received: 2016-07-23

Revised: 2016-08-16

Accepted: 2016-10-08

Published online: 2016-12-08

### Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a nonspecific chronic disease that may relapse again and again and be associated with the risk of cancer. At present, the precise pathogenesis and etiology of UC are unclear. Research suggests that epigenetic modifications can mediate the mutual influence between susceptibility genes for ulcerative colitis and the internal and external environment of the body, and thus play an important part in the initial and sustainable development of UC. Regulation of expression of related genes by epigenetic modifications is closely linked to colonic mucosa immunity and defense in UC patients. In this paper, we will summarize the epigenetic mechanisms that may influence the pathogenesis of UC and discuss the role of epigenetic modifications in the pathogenesis of this disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Epigenetics; DNA methylation; Histone modification; ncRNA

Zhang HJZ, Yang H, Hu YS, Wang X, Wu QF. Progress in epigenetic research of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4584-4588 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4584.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4584>

### 摘要

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种

□同行评议者  
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所



慢性非特异性疾病, 病情迁延反复, 有癌变的风险. 目前UC的具体发病机制与发病原因尚不明确. 研究表明, 表观遗传修饰可介导UC的易感性基因与机体内、外环境间的相互影响, 在UC的始发及其疾病持续发展的过程中起重要的作用. 表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 因此, 本文对可能影响UC发病的表观遗传学机制进行综述, 探讨表观遗传修饰在UC发病中的作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 表观遗传修饰; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 非编码RNA

**核心提要:** 目前溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的具体发病机制与发病原因尚不明确. 而表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 通过表观遗传, 我们也许能对UC有更精准的把握, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤. 表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4584-4588 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4584.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4584>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症, 病变累及结肠黏膜及黏膜下层, 多从结肠远段始发, 逐渐上行累及结肠近段, 甚至波及全结肠及末端回肠, 呈连续性分布. 病情迁延反复, 与克罗恩病(Crohn's disease, CD)一起被称为“不是癌症的癌症”. 基于对UC的研究发现, 其发生、发展是一个相当复杂的过程, 涉及易感性基因响应肠道微生物内环境及其他外环境因素的变化, 既可引发对机体固有免疫、特异免疫的保护和耐受, 又可引起慢性炎症. 表观遗传学是指基因的DNA序列没有发生改变的情况下, 基因功能发生了可遗传的遗传信息变化, 并最终导致了表型的变化<sup>[1]</sup>. 经研究<sup>[2]</sup>发现, 表观遗传与人类的很多疾病相关, 环境压力诱导的一些分子也会引起表观遗传变异. 表观遗传修饰可介导炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的易感性基因与机体内、外环境间的相互影响,

在IBD的始发及其持续发展过程中起重要作用, 随着高通量测序技术的出现, 全基因组相关研究和全表观基因组甲基化关联研究策略的相关研究证实IBD的163个易感基因, 有23个与单纯UC相关<sup>[3]</sup>. 表观遗传学在UC的发病机制中通过DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)介导的基因沉默等方式, 扮演了一个关键的角色, 影响基因和环境因素之间的相互作用<sup>[4-6]</sup>. 因此, 本文对可能影响UC发病的表观遗传学机制进行综述, 探讨表观遗传修饰在UC发病中的.

## 1 DNA甲基化

通过文献检索发现, 目前对表观遗传研究最广泛的是DNA甲基化和组蛋白修饰及微小RNA(microRNA, miRNA)等(图1), 其中DNA甲基化是目前研究得最多、最清楚的表观遗传修饰方式. DNA甲基化在生物体内有多方面的重要生理意义. 正常的甲基化对于维持细胞的生长及代谢是必需的, 有学者对新诊断的胎儿和儿童IBD人肠上皮细胞全基因组DNA甲基化图谱分层聚类, 证明大多数IBD样本中存在甲基化差异, 通过调节性差异甲基化区阵列数据, 结果表明在新诊断为IBD患者的肠上皮细胞中存在黏蛋白MUC2和聚合物免疫球蛋白受体的监管差异甲基化区域有改变, 在维恩图中胎儿和儿童中新确诊的IBD肠上皮细胞与健康组对比呈现出显著差异甲基化位置重叠, CPGs在IBD上皮细胞中显著改变, 在胎儿到小儿肠上皮细胞过渡期间40%发生显著DNA甲基化改变. 以上结果表明在人肠上皮细胞的功能开发上, DNA甲基化起关键作用. 因此, DNA甲基化具有调节人体肠上皮的功能性成熟的生理作用<sup>[7]</sup>. 而异常的DNA甲基化则会引发疾病DNA高度甲基化, 进而影响DNA结构, 进而阻遏基因转录, 引起基因沉默<sup>[8]</sup>. DNA甲基化在UC疾病发生、发展中是研究最早的一个表观遗传修饰机制. 在1996年, 第一次出现了UC和DNA甲基化有关的相关报道, 结果表明, 3H甲基的DNA的含量10倍高于对照组, 且在UC的活动期的含量也明显高于非活动期<sup>[9]</sup>. 1998年, Hsies等<sup>[10]</sup>发现, 在89例UC患者的结肠组织中的p16INK4a甲基化区域性的负增长, 不典型增生和癌变病灶呈渐进增加(12.07%、70.00%、100%), 证明UC中肿瘤的发展与DNA甲基化和炎症呈正相关. 2009年, 对83例UC患者直肠黏

**研究前沿**  
目前DNA甲基化, 组蛋白修饰, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是研究热点, 近10年来以DNA甲基化最多, 近5年来表观遗传学的研究前沿主要为ncRNA.



### 创新点

本文总结综述多为近十年来表观遗传在UC中的研究, 并检索2006-2016年文献, 总结了近十年来已发表文章中DNA甲基化、组蛋白修饰、ncRNA在UC中的研究分布, 并个别引用了相关专利。通过对文献的总结发现, 在UC相关的研究中, ncRNA、组蛋白修饰的相关研究较DNA甲基化少。DNA甲基化在UC中是普遍现象, DNA甲基化已经涉及到临床多个方面, 如病情严重程度、病程、疾病表型、疾病的程度、发病年龄、住院次数等。而对ncRNA、组蛋白修饰的进一步研究, 也许是UC发病机制及发病原因的突破口, 能对UC的发病有更精准的把握。

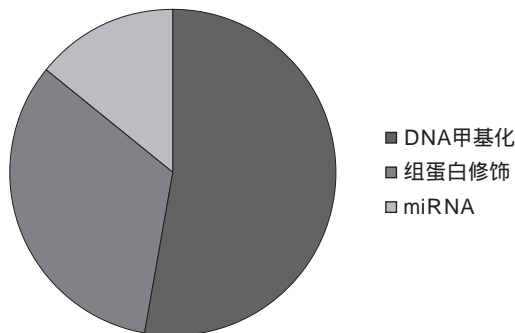


图1 近10年从表观遗传作用机制研究UC的文献分布。UC: 溃疡性结肠炎; miRNA: 微小RNA。

膜和17例正常远端直肠多药耐药基因MDR1启动子甲基化特异性聚合酶测定发现, 直肠黏膜炎症标本61.4%发生了甲基化, 与正常回肠末端相比直肠炎症黏膜甲基化显著增高( $P = 0.021$ )。MDR1基因甲基化与直肠结肠炎相比更频繁的发生在完全性结肠炎中( $P = 0.001$ )。高甲基化水平与慢性持续性结肠炎( $P = 0.034$ )和早期疾病发病( $P = 0.038$ )有关。说明MDR1基因甲基化与UC的临床表型有关<sup>[11]</sup>。死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)在UC患者炎症黏膜上的甲基化梯度与炎症从轻微到严重的梯度相似。在DAPK黏膜为甲基化蛋白的表达与炎症严重程度呈正相关, 可能代表DAPK在UC慢性炎症过程中起保护作用<sup>[12,13]</sup>。在发生了肿瘤的UC病例中, 肠道非肿瘤上皮的雌激素受体(oestrogen receptor, OR)基因甲基化发生率为77.0%, 而未发生肿瘤的UC病例中, OR的发生率为24.2%<sup>[14]</sup>。长期重度UC患者肠道非肿瘤上皮的雌激素受体基因甲基化可预示结肠直肠癌肿瘤的发生。2012年UC的功能性甲基化图谱被公布, 结果提示了61个与UC疾病相关的甲基化位点<sup>[4]</sup>。另有研究<sup>[15]</sup>表明, UC患者*ESR-1*和*N-33*基因的启动子区域发生了甲基化, 尤其是*N-33*基因处于高甲基化状态, 可能促进了UC患者结直肠组织老化或者是端粒缩短。基因组分析<sup>[16]</sup>表明, 严重的UC的炎症或肿瘤与CPG位点的超甲基化有关。超甲基化的时间延长, 与癌症患者的病情关系显著。以上研究表明, DNA甲基化在UC中是普遍现象, 尤其多发于有炎症的结肠黏膜组织中。DNA甲基化已经涉及到临床多个方面, 如病情严重程度、病程、疾病表型、疾病的程度、发病年龄、住院次数、活动性炎症及

不典型增生等<sup>[17]</sup>。

## 2 组蛋白修饰

组蛋白是染色质的主要成分之一, 其氨基端的氨基酸残基可以被共价修饰, 进而改变染色质构型, 导致转录激活或基因沉默。组蛋白修饰除了简单地调控基因表达, 更在于他可以招募蛋白复合体, 影响下游蛋白, 从而参与细胞分裂、细胞凋亡和记忆形成, 甚至影响免疫系统和炎症反应<sup>[18]</sup>。组蛋白转录后修饰通常发生在精氨酸、赖氨酸、丝氨酸及苏氨酸的末端残基上, 主要包括乙酰化、甲基化、泛素化等<sup>[19]</sup>。其中, H3和H4赖氨酸末端残基乙酰化是被研究较为明确的, 与基因活化呈正相关, 但具体作用机制尚未清楚。研究<sup>[20]</sup>发现, 由H3K27去甲基化酶JMJD3介导的H3K27去甲基化, 可调控的Th17细胞的分化, 认为JMJD3可用于抑制自身免疫应答的新的治疗靶标。也有学者提出多硫复合物可能对结肠组织的H3K4me3和H3K27me3获得甲基化具有一定的作用, 对结肠组织癌症的发展有一些作用<sup>[21]</sup>。组蛋白乙酰化与去乙酰化状态主要受组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶相互作用调控。两者之间的动态平衡决定着染色质的结构和基因的表达, 组蛋白乙酰化及去乙酰化修饰是最重要的方式, 是基因表达调控最主要的驱动力。2013年研究<sup>[5]</sup>发现, 在大肠上皮细胞条件性敲除组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)3基因后结直肠出现了明显的表型, 结直肠明显缩短, 去乙酰化酶缺失后体内H3K9乙酰化水平增多, 而UC模型小鼠体质量下降, 有结直肠明显的炎症损害, 说明了HDAC3在UC疾病中具有重要的作用。同年, 报道了黑树莓通过纠正抑癌基因启动子区域高甲基化, 从而抑制了葡聚糖硫酸钠诱导的结直肠的溃疡, 结肠组织HDAC1、HDAC2和甲基化结合区域2表达水平平均出现下调<sup>[5]</sup>。另有学者发现组蛋白去乙酰化酶9和抗衰老因子SIRT6在UC中的表达低于在CD的表达<sup>[22]</sup>, 因此组蛋白去乙酰化酶可能可以作为区分UC和CD的标志物。有学者利用组蛋白H1诊断UC亚型(核周中性粒细胞胞浆抗体阳性)并确定个体对UC的易感性<sup>[23]</sup>。以上研究表明, 组蛋白乙酰化及去乙酰化的相关研究较多, 两者间的动态平衡决定着染色质的结构和基因的表达, 并影响着炎症的发生。



### 3 ncRNA

在复杂的生物体内, 基因表达受到很多因素影响. 在近期高通量基因组水平的分析中, 越来越多的证据表明ncRNA在调控基因表达过程中发挥了很大作用. 在所有输出的转录本中, 编码蛋白的RNA数量不足1.5%, 剩下的是ncRNA<sup>[19]</sup>. 根据长度分类, 介导表观遗传修饰的ncRNA可分为长链非编码RNA(long ncRNA, lncRNA)和小分子非编码RNA. 另有研究者从活动期UC患者结肠中提取总RNA<sup>[24]</sup>, 使用miRNA微阵列绘制miRNA表达谱, 结果发现几个miRNA在UC患者肠黏膜上表达, 上调miRNA可能对UC的发展有影响. 有学者将60例活动期UC患者乙状结肠进行活检<sup>[25]</sup>, 通过原位杂交检测定位的lncRNA和在细胞内的RNA. 确定了上调基因329个, 明显上调3个, 下调基因126个, 明显下调3个, 特别是bc012900表达在活动期显著增加, bc012900过表达对上皮细胞增殖有明显的抑制作用. lncRNA可能与IBD的整体调节有关, 也许可作为未来靶向治疗和诊断的标志物. 有学者对IBD患者结肠炎症和非炎症黏膜活检<sup>[26]</sup>, 采用表达谱芯片平台对lncRNA和编码蛋白基因全基因组转录编码基因谱, IBD与正常对照组比lncRNA普遍失调, 其中UC有745个差异表达. 皮尔森 $\chi^2$ 检验显示有96个差异表达的lncRNA和154个蛋白质编码基因在IBD易感基因位点上. 而相交和相邻的差异性表达IBD基因相关蛋白编码基因lncRNA成对出现强阳性表达. 结果表明, lncRNA表达谱可以用于分层IBD炎症和非炎症区域. 另外, lncRNA转录相关信号可能可以作为IBD潜在生物标志物.

### 4 展望

表观遗传使人们更深刻的明白基因与表型的关系, 对在分子水平上表观遗传如何发挥作用有了一定的认识. 在UC炎症中, 分子水平的变化会引起相应的表型的变化, 并影响了易感基因、营养、肠道微生物及其他环境因素之间相互作用. 表观遗传信息容易受环境影响, 容易发生动态的可逆的变化.

目前UC的具体发病机制与发病原因尚不明确. 而表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 因此, 表观遗传修饰也许是一个突破点.

通过总结近年文献发现(图1), 组蛋白修饰

和ncRNA的相关研究少. 通过进一步的研究, 我们也许能对UC的发病有更精准的把握, 可以在临床上通过人的粪便中DNA的检查, 更早的发现UC的发生, 能够通过潜在的生物标志物较准确的判断疾病的性质, 可以较准确的掌握UC的发展, 能够较详细的判断疾病的预后, 甚至判断患者再入院的可能, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.

### 5 参考文献

- 1 Burnford J. Ulcerative Colitis: Its Treatment By Ionization: Summary of Twenty-Eight Cases. *Br Med J* 1930; 2: 640-641 [PMID: 20775777 DOI: 10.1136/bmj.2.3641.640]
- 2 黄艳, 窦传宇, 黄任佳, 吴璐一, 王硕硕, 翁志军, 包春辉, 刘慧荣, 吴焕淦. 从表观遗传修饰角度探讨艾灸对炎症性肠病的调控机制. *中国组织工程研究* 2015; 2: 294-299
- 3 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JJ, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelman J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]
- 4 Häslér R, Feng Z, Bäckdahl L, Spehlmann ME, Franke A, Teschendorff A, Rakyen VK, Down TA, Wilson GA, Feber A, Beck S, Schreiber S, Rosenstiel P. A functional methylome map of ulcerative colitis. *Genome Res* 2012; 22: 2130-2137 [PMID: 22826509 DOI: 10.1101/gr.138347.112]
- 5 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomini PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]

### □应用要点

通过表观遗传, 大家也许能对UC有更精准的把握, 更早的发现UC的发生, 能够通过潜在的生物标志物较准确的判断疾病的性质, 可以较准确的掌握UC的发展, 能够较详细的判断疾病的预后, 甚至判断患者再入院的可能, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.



## □ 同行评价

本文从表观遗传学的角度综述了UC的发病机制, 分别从DNA甲基化、组蛋白修饰和ncRNA 3个层面进行了总结, 并综述了表观遗传的作用, 具有一定的新意。

- 24185009 DOI: 10.1038/nature12687]
- 6 Chen WX, Ren LH, Shi RH. Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: Systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 63-70 [PMID: 24891977 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.63]
- 7 Kraiczy J, Nayak K, Ross A, Raine T, Mak TN, Gasparetto M, Cario E, Rakyan V, Heuschkel R, Zilbauer M. Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 647-658 [PMID: 26376367 DOI: 10.1038/mi.2015.88]
- 8 康静婷, 梁前进, 梁辰, 王鹏程. 表观遗传学研究进展. *科技导报* 2013; 31: 66-74
- 9 Glória L, Cravo M, Pinto A, de Sousa LS, Chaves P, Leitão CN, Quina M, Mira FC, Soares J. DNA hypomethylation and proliferative activity are increased in the rectal mucosa of patients with long-standing ulcerative colitis. *Cancer* 1996; 78: 2300-2306 [PMID: 8940998 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961201)78:11<2300::AID-CNCR5>3.0.CO;2-Q]
- 10 Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, Borchard F, Gregor M, Porschen R. Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long-standing and extensive ulcerative colitis. *Cancer Res* 1998; 58: 3942-3945 [PMID: 9731506]
- 11 Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamashita H, Yoshioka D, Okubo M, Maruyama N, Kamano T, Kamiya Y, Nakagawa Y, Fujita H, Nagasaka M, Iwata M, Takahama K, Watanabe M, Hirata I, Arisawa T. Effect of MDR1 gene promoter methylation in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2009; 23: 521-527 [PMID: 19288029 DOI: 10.3892/ijmm.00000160]
- 12 Kuester D, Guenther T, Biesold S, Hartmann A, Bataille F, Ruemmele P, Peters B, Meyer F, Schubert D, Bohr UR, Malfertheiner P, Lippert H, Silver AR, Roessner A, Schneider-Stock R. Aberrant methylation of DAPK in long-standing ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinoma. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 616-624 [PMID: 20630662 DOI: 10.1016/j.prp.2010.05.004]
- 13 Cooke J, Zhang H, Greger L, Silva AL, Massey D, Dawson C, Metz A, Ibrahim A, Parkes M. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2128-2137 [PMID: 22419656 DOI: 10.1002/ibd.22942]
- 14 Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, Takeda J, Kusaka T, Fujita M, Ichikawa K, Tomita S, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Chiba T, Fujimori T. Methylation of the oestrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in longstanding and extensive ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1287-1292 [PMID: 15870230 DOI: 10.1136/gut.2004.062059]
- 15 Arasaradnam RP, Khoo K, Bradburn M, Mathers JC, Kelly SB. DNA methylation of ESR-1 and N-33 in colorectal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC). *Epigenetics* 2010; 5: 422-426 [PMID: 20505342 DOI: 10.4161/epi.5.5.11959]
- 16 Tahara T, Nakano N, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Ohmiya N, Hirata I. Abstract 1053: Potential utility of DNA methylation as a biomarker for prediction of ulcerative colitis associated colitic cancer (UCAC). *Cancer Res* 2015; 75: 1053-1053 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-1053]
- 17 Karatzas PS, Gazouli M, Safioleas M, Mantzaris GJ. DNA methylation changes in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 125-132
- 18 王维, 孟智启, 石放雄. 组蛋白修饰及其生物学效应. *遗传* 2012; 34: 810-818
- 19 黄艳, 窦传字, 刘慧荣, 吴璐一, 陆娜, 王晓梅, 胡鸿毅, 吴焕淦. 表观遗传修饰与溃疡性结肠炎. *中国组织工程研究* 2015; 7: 1099-1103
- 20 Liu Z, Cao W, Xu L, Chen X, Zhan Y, Yang Q, Liu S, Chen P, Jiang Y, Sun X, Tao Y, Hu Y, Li C, Wang Q, Wang Y, Chen CD, Shi Y, Zhang X. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 plays a critical role in specific regulation of Th17 cell differentiation. *J Mol Cell Biol* 2015; 7: 505-516 [PMID: 25840993 DOI: 10.1093/jmcb/mjv022]
- 21 Hahn MA, Li AX, Wu X, Yang R, Drew DA, Rosenberg DW, Pfeifer GP. Loss of the polycomb mark from bivalent promoters leads to activation of cancer-promoting genes in colorectal tumors. *Cancer Res* 2014; 74: 3617-3629 [PMID: 24786786 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3147]
- 22 P022. Histone deacetylases in inflammatory mucosa distinguish Crohn's disease from ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S87-88 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027140]
- 23 Braun J, Targan S R, Eggema M. Diagnosis of ulcerative colitis, and clinical subtypes thereof, using histone H1. EP0959900[P], 2008: 1-14
- 24 Takagi T, Naito Y, Mizushima K, Hirata I, Yagi N, Tomatsuri N, Ando T, Oyama Y, Isozaki Y, Hongo H, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S129-S133 [PMID: 20586854 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06216.x]
- 25 Wu F, Huang Y, Dong F, Kwon JH. Ulcerative Colitis-Associated Long Noncoding RNA, BC012900, Regulates Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 782-795 [PMID: 26937624 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000691]
- 26 Mirza AH, Berthelsen CH, Seemann SE, Pan X, Frederiksen KS, Vilien M, Gorodkin J, Pociot F. Transcriptomic landscape of lncRNAs in inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2015; 7: 39 [PMID: 25991924 DOI: 10.1186/s13073-015-0162-2]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





## Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰, 湖北工业大学  
生物工程与食品学院 生物医药研究院 湖北省武汉市  
430068

秦文英, 在读硕士, 主要从事肿瘤侵袭转移机制方向的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81602448.

作者贡献分布: 本文综述由秦文英与吕林月完成; 周策凡、陈兴珍及唐景峰审校。

通讯作者: 唐景峰, 副教授, 430068, 湖北省武汉市洪山区  
南李路28号, 湖北工业大学生物工程与食品学院。

jingfeng\_hut@163.com  
电话: 027-59726585

收稿日期: 2016-08-30

修回日期: 2016-09-14

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-12-08

### Role of Pygo2 in tumors

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen,  
Jing-Feng Tang

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen,  
Jing-Feng Tang, College of Food and Biological Engineering,  
Hubei University of Technology, Institute of Biomedical  
and Pharmaceutical Sciences, Wuhan 430068, Hubei  
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of  
China, No. 81602448.

Correspondence to: Jing-Feng Tang, Associate Professor,  
College of Food and Biological Engineering, Hubei  
University of Technology, 28 Nanli Road, Hongshan  
District, Wuhan 430068, Hubei Province,  
China. jingfeng\_hut@163.com

Received: 2016-08-30

Revised: 2016-09-14

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-12-08

### Abstract

Pygo2, a vital component of the Wnt signaling pathway that was recently discovered, has been reported to be closely related to the tumorigenesis of several types of malignant tumors. There are two highly conservative domains named NHD in the N terminus and PHD in the C terminus of Pygo2. Previous studies have shown that the Pygo2 PHD domain can act as a protein code reader to link the chromatin remodeling complex to specific changes in gene transcription, as demonstrated for the Wnt target genes. Furthermore, the activity of the chromatin remodeling is further facilitated by the recruiting of histone methyltransferase and acetyltransferase through the interaction with the Pygo2 NHD domain. However, the molecular mechanism of Pygo2 in the tumor development is still poorly understood. In the present study, we intend to review the structure and role of Pygo2 in tumor progression.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pygo2; Wnt signaling pathway; Cancer; APC

Qin WY, Lv LY, Zhou CF, Chen XZ, Tang JF. Role of Pygo2 in tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4589-4595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4589>

### 摘要

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要

### ■背景资料

Pygo2蛋白是通过Wnt信号通路参与肿瘤的发生与发展, 其关键调控机制仍不明确。近年来大量研究显示Pygo2蛋白在肿瘤发生发展过程中多个环节调控中发挥着关键作用。

### ■同行评议者

高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院



## 研究前沿

既往Pygo2研究多关注于结构特征及其与Wnt信号通路的关系研究, 对与其他蛋白质相互作用的研究较少, 现已逐步认识到Pygo2蛋白与其他蛋白具体相互作用对肿瘤的调控。

的新功能蛋白, 已发现同多种肿瘤的发生有着密切的关系。Pygo2包含NHD和PHD结构域, 其中NHD是该蛋白特有的结构域, 能够结合组蛋白甲基化转移酶和乙酰酶, 并且协同PHD共同结合甲基化组蛋白, 改变染色体的结构, 激活Wnt靶基因。但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中的具体分子机制并不清楚, 故本文对Pygo2的结构及其与肿瘤的相关性进行综述, 拟阐明Pygo2蛋白在肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色及其致病机制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Pygo2; Wnt信号通路; 肿瘤; APC

核心提要: Pygo2蛋白的NHD和PHD结构域不仅能独立发挥不同的作用, 也能相互协同; 多种肿瘤的发生都伴随着Pygo2蛋白的异常表达, 联系不同肿瘤过程中具体的分子机制, 阐明Pygo2蛋白是如何影响肿瘤的发生与发展的。

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰. Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4589-4595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4589>

## 0 引言

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要的新功能蛋白, 其功能主要是通过结合 $\beta$ -catenin蛋白, 稳定该蛋白在细胞核中大量聚集, 引起Wnt靶基因的激活。目前许多研究证明, Pygo2蛋白与多种肿瘤的发生有着密切的关系, 如脑胶质瘤<sup>[1]</sup>、肝癌<sup>[2]</sup>以及肺癌<sup>[3]</sup>等。迄今为止, 大部分文章都对Pygo2结构及相应功能进行描述, 但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中起相互作用的上下游蛋白质研究不够清晰, 这对真正了解Pygo2蛋白对生物体的功能存在很大的障碍<sup>[4]</sup>。本文以Pygo2蛋白的结构及其相应结构域的功能为出发点, 联系不同肿瘤发生过程中该蛋白的具体作用机制进行总结, 拟阐明Pygo2对于肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色以及致病机制。

## 1 Pygo2蛋白

1.1 Pygo2蛋白概况 早在2002年, 3个独立研究小组通过遗传筛选, 在果蝇体内发现了存在

于 $\beta$ -catenin蛋白下游的一个新的功能蛋白, 命名为Pygopus<sup>[5-7]</sup>。Pygopus作为经典Wnt信号通路的重要组成部分, 通过Lgs/BCL9与 $\beta$ -catenin的N端结构域相互作用, 正向调节Wnt靶基因的转录活性<sup>[5-7]</sup>。总的来讲, Pygopus包含NHD和PHD两种特殊的结构域。研究表明, Pygopus的NHD结构域可以活化Wnt信号通路的下游基因。PHD锌指结构域是与Lgs/BCL-9连接的必要成分, 不仅能够使大量 $\beta$ -catenin锚定在核内, 还能促进NHD结构域靠近 $\beta$ -catenin/LEF转录激活体。也有研究<sup>[7]</sup>表明, Pygo2既不能促进DNA和TCF的结合也不能促进Arm/TCF/DNA复合物的形成, 而是通过正向调节Pontin52和Arm/TCF形成复合物或者是负向调控一些抑制因子如Osa/Groucho发挥调控功能。

最新研究发现, 在哺乳动物中Pygopus存在两种同源蛋白, 根据C端的不同, 分别命名为Pygo1和Pygo2蛋白。其中Pygo1蛋白在胚胎时期表达极少, 而发育为成体时在心脏中表达较多。相反Pygo2蛋白在胚胎早期就有表达, 且其表达区域较广泛<sup>[8]</sup>; 在小鼠中, 比较单独敲除Pygo2小鼠与Pygo1和Pygo2两者均敲除小鼠之间的表型, 差异并不明显; Pygo1敲除小鼠表型并没有明显的缺陷, 且对于胚胎发育并不明显, 而Pygo2敲除小鼠对胚胎有致死性。敲除Pygo2蛋白的小鼠在出生后不久便会死亡, 同时伴随有脑部呈现明显发育不良, 毛囊密度相对Pygo1缺失更为稀缺, 肺以及眼窝发育不良<sup>[9,10]</sup>。因此, Pygo2的功能缺失可引起许多相关表型发生缺陷, 使Pygo2的表达研究成为目前研究热点之一。敲除果蝇Pygo2的表型和Wg信号通路(对应哺乳动物Wnt信号通路)的主要组成部分如Dsh、Fz等蛋白缺失的表型具有一致性, 这说明Pygo2是Wg信号通路中的重要组成部分<sup>[8]</sup>。但是Wnt信号缺失与Pygo2基因缺失所产生的表型并不具有一致性, 这也暗示着Pygo2在Wnt信号通路中并不是起着不可或缺的作用<sup>[8]</sup>。许多研究<sup>[11]</sup>表明Pygo2主要是在 $\beta$ -catenin蛋白下游发挥作用, 能够与Bcl-9蛋白协同促进 $\beta$ -catenin诱导Wnt靶基因的转录, 这和各种肿瘤的发生有着密切的关系。

1.2 Pygopus NHD结构及功能 Pygo2基因位于1号染色体q21.3位置, 编码产物是一个233aa的核蛋白。Pygo2蛋白存在两个保守序列, 分别为N端同源序列NHD和C端PHD锌指结构<sup>[12]</sup>。Pygo2



作为Wnt信号通路的主要组成部分, 对于组织发育、转录激活及染色体重塑都有重要的影响, 而这些生物学功能的发挥则是由NHD结构域与PHD结构域各自或协同所发挥的作用。

N端同源序列NHD作为Pygo2独特的结构域, 能与酵母转录因子的DNA结合结构域发生融合, 启动下游报告基因, 达到转录激活的作用; 进一步研究<sup>[13]</sup>表明下游报告基因的激活高度依赖于NHD中一段高度保守的NPF氨基酸序列。最新研究<sup>[14]</sup>表明, NHD结构域可能与Kohtalo和Skuld发生相互作用, 而这两种蛋白质属于mediator complex家族, 该家族能够直接与RNA聚合酶II结合, 并将其定位到特定的DNA上, 进一步激活下游基因的转录。利用免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, Co-IP)及蛋白免疫印迹(western blotting, WB)实验得出, NHD结构域与多种组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferases, HMT)如MLL、menin及组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)复合体成员如GCN和CREB存在相互作用。HMT和HAT可将组蛋白分别甲基化和乙酰化, 进而影响组蛋白与DNA结合的紧密程度, 便于转录因子与DNA调控序列的结合, 发挥其染色体重塑作用<sup>[11]</sup>。

含有完整NHD(仅缺乏PHD结构域)的Pygo2突变蛋白的果蝇同缺乏整个蛋白的果蝇相比, 表皮表型严重程度有所差异<sup>[7]</sup>。缺乏PHD的Pygo2蛋白的N端能够与失活的TCF组成融合蛋白, 可以缓解Pygo2或Wg突变造成的果蝇齿状缺陷型<sup>[8]</sup>。近期研究<sup>[15]</sup>发现, 在果蝇唾液腺中, Wg信号缺失的情况下, NHD对于TCF与PHD相互作用是必须的, 这种作用高度依赖于高度保守的NPF模块, 这个发现暗示着一种可能,  $\beta$ -catenin非依赖性的Pygo2/TCF复合体在Wg信号缺失的情况下也具有调控转录的功能。以上都说明Pygo2蛋白的N端序列NHD对于Wnt/Wg信号通路发挥重要的作用。

**1.3 PHD锌指结构域功能** PHD锌指结构域约含60个aa组成, 包含 $\alpha$ -螺旋和 $\beta$ -折叠。7个半胱氨酸和1个组氨酸结合的两个锌离子能够稳定该结构域的二级结构, 形成了loop1和loop2两个环, 同时具有C4HC3锌结合基序的保守序列<sup>[16]</sup>。PHD锌指结构作为蛋白质适配器之一, 能够特定的介导蛋白质之间相互作用, 已发现70多种蛋白含有这种结构, 这些蛋白极有可能是通过

该结构的loop2与特定的核蛋白相结合, 从而调控染色体重塑过程<sup>[17]</sup>。

PHD结构域, 亦称之为组蛋白密码解读器, 该家族成员之间细微氨基酸序列的差异均可造成生物功能的多样性。采用染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)技术, 检测出ING PHD结构域能够紧密结合H3K4me2和H3K4me3。在DNA损伤和毒性研究过程中, ING2与H3K4me4结合可将复合物mSin3a/HDAC1稳定锚定在*Cyclin D1*基因启动子上, 抑制相关基因的转录与激活<sup>[18]</sup>。BPTF家族包含PHD结构域和bromo结构域, BPTF与H3K4me3结合后, 通过稳定NURF复合物维持HOX基因表达。当去除H3K4me时, 会引起BPTF从NURF复合物中游离出来, 不能准确募集相关反式作用元件结合到HOXC8基因的启动子上。缺失分析证明, BPTF中PHD结构域的缺失会影响与H3K4me3结合的紧密程度<sup>[19]</sup>。对于H3K4甲基化密码解读复合物中, 不仅存在PHD结构域与其他组蛋白密码解读器存在同一亚基上, 如BPTF, 也可以在复合物的不同亚基上, 如酵母中NuA4乙酰转移酶复合物和Rpd3S HDAC复合物中。NuA4乙酰转移复合物中, PHD结构域和chromo结构域分别存在于两个亚基Yng2和Eaf3上, 分别识别组蛋白尾甲基化的K4和K36, 还有Rpd3S HDAC复合物中位于不同亚基上PHD和chromo结构域协同作用甲基化的H3K36, 将复合物结合到转录后的染色质上<sup>[20]</sup>。这些都说明了PHD结构域不仅能单独同甲基化H3K4结合, 也能辅助其他密码解读结构域共同协调。有研究证明PHD结构域不仅能与甲基化的H3K4结合, 部分家族成员也能与未甲基化的H3K4相结合, 例如DHC80蛋白, 能够特异性识别未甲基化的H3K4。DHC80作为赖氨酸特异性脱甲基酶LSD1复合物中的成员, 当复合物除去H3K4me2/1上的甲基后, DHC80会迅速结合脱甲基的H3K4, 避免再次被甲基化, 协同LSD1下游功能<sup>[18]</sup>。

PHD家族这些成员的不同生物学功能, 意味着Pygo2可能存在以下作用机制: (1)类似ING家族, 与H3K4me2和H3K4me3结合; (2)类似BPTF和NuA4复合物, 协同其他结构域发挥组蛋白密码解读器的作用; (3)类似DHC80, 能够结合脱甲基的H3K4。通过分析Pygo2 PHD-BCL9-2 HD1晶体结构, 两种结构域之间相

**□相关报道**  
既往有关Pygo2蛋白方面的研究主要关注于Pygo2蛋白是如何通过Wnt信号通路对各种肿瘤发挥作用, 近年来Pygo2蛋白与相关蛋白的具体作用机制已迅速成为研究重点, 已有多项Pygo2蛋白重要研究在*Cell*、*Development*等核心期刊发表。



## 创新盘点

本文结合近年来的研究工作, 较全面地概括性总结了Pygo2蛋白的结构及其相互作用蛋白, 尤其是蛋白质之间相互作用引起的一系列改变。

互作用的模式可以提高Pygo2与甲基化H3尾部的亲和力, 进一步证明Pygo2不仅能够与Bcl-9的HD1结构相结合, 也能够紧密结合H3K4me3<sup>[21]</sup>。

## 2 Pygo2与肿瘤

**2.1 Pygo2与脑胶质瘤** 脑胶质瘤作为人类神经系统常见的恶性肿瘤之一, Chen等<sup>[1]</sup>首次对鼠胶质瘤C6细胞中Pygo2蛋白进行研究, 结果显示Pygo2蛋白过表达加速细胞从G<sub>1</sub>期进入S期, 其中细胞周期相关蛋白Cyclin D1表达发生上调; 相反, 敲除Pygo2蛋白抑制了细胞周期进程及Cyclin D1的表达; 另外采用RT-PCR分析了67例神经胶质瘤组织样本, 数据显示肿瘤分级同Pygo2和Cyclin D1的过表达量有显著联系; 总的来说Pygo2蛋白可能是通过提高Cyclin D1蛋白的表达, 促进细胞从G<sub>1</sub>期进入S期, 加快细胞的生长。将shRNA-Pygo2转染胶质瘤U251细胞中, 抑制了血管生成拟态及神经胶质瘤的扩散; 另外利用荧光素酶报告基因实验检测转染细胞的Wnt信号通路, 同时利用WB检测到Cyclin D1蛋白的表达量降低, 这意味着Pygo2蛋白敲除抑制了Wnt信号通路中Cyclin D1蛋白, 缓解肿瘤的扩散以及血管生成拟态<sup>[22]</sup>。同时, Li等<sup>[23]</sup>用慢病毒转染si-RNA干扰U251细胞细胞中Pygo2的表达, 证明Pygo2蛋白低表达抑制细胞增殖、促进细胞凋亡是通过减少H3K4me3的表达造成的; 进一步研究证明, 抑制U251神经胶质瘤干细胞Pygo2蛋白的表达造成干细胞球数量及尺寸的减少。Zhou等<sup>[24]</sup>不仅分析了209例脑胶质瘤病例样本, 还比较了5种胶质瘤细胞中Pygo2的mRNA和蛋白质水平, 证实了Pygo2上调表达水平同患者年龄、WHO以及预后效果之间具有统计学意义; 同时, 当抑制Pygo2蛋白的表达时, Wnt靶基因启动子位点的HMT除WDR5, Ash2和menin下调以外, CXCC1和NCOA6水平没有明显变化。另外, 进一步验证了Pygo2是通过上调H3K4me3以及将MLL1/MLL复合物募集在Wnt靶基因启动子上而发挥作用的; 总之, Pygo2蛋白在脑胶质瘤的作用机制与Cyclin D1蛋白以及H3K4me3有关, 但是具体的相互作用机制尚不清楚, 其中不可否认的是Pygo2蛋白对于胶质瘤的发生发展有着重要的意义。

**2.2 Pygo2与乳腺癌** Andrews等<sup>[25]</sup>测定乳腺恶

性肿瘤及5种乳腺癌细胞系核内Pygo2蛋白过表达水平, 同时检测到良性乳腺细胞中没有Pygo2蛋白的表达; 其次, 用硫代反义寡核苷酸抑制Mcf-7和MDA-MB-468细胞系Pygo2的表达, 首次证实Pygo2对于乳腺癌细胞的生长和Cyclin D1蛋白的表达是必须的。Watanabe等<sup>[26]</sup>研究MMTV-Wnt1  $\delta$  鼠, 发现Pygo2蛋白的慢性缺失会延迟乳腺肿瘤的发生, 如果急性删除MMTV-Wnt1肿瘤细胞的Pygo2基因则弱化移植后乳腺肿瘤发生的能力。Gu等<sup>[27]</sup>采用Co-IP技术证实了在乳腺上皮细胞中, Pygo2蛋白能够直接占据多个组蛋白基因的启动子, 提高H3K56的乙酰化, 并且进一步验证了Pygo2敲除造成的H3K56Ac的总体水平升高与细胞周期无关。De等<sup>[28]</sup>构建稳定表达Pygo2的Hela细胞系, 能够抑制长春碱诱发的JNK/AP-1信号通路活性, 起到抗凋亡活性。Zhang等<sup>[29]</sup>利用Wnt信号通路特定的PCR列阵筛选实验, 测定出Pygo2是该通路中的重要组成部分, 并且在耐药细胞中Pygo2能够激活MDR1的表达, 抑制Pygo2会修复耐药细胞的药物敏感性, 这些说明了Pygo2介导的Wnt信号通路对于临床乳腺癌研究起着重要的作用。类似Pygo2在脑胶质瘤中的作用机制, Cyclin D1和H3K56的乙酰化受到该蛋白的正向调控。值得注意的是, Pygo2蛋白除了影响Wnt信号通路外, 还能激活JNK/AP-1信号通路。

**2.3 Pygo2与其他肿瘤** Zhou等<sup>[30]</sup>测定患者肺癌组织和一些肺癌细胞系中Pygo2蛋白的表达水平, 证实了Pygo2蛋白与细胞质内 $\beta$ -catenin蛋白水平有相关性, 采用免疫荧光染色法证明Pygo2与 $\beta$ -catenin共存于细胞核内, 经过shRNA-Pygo2处理的细胞, 抑制了依赖 $\beta$ -catenin/TCF转录的活性和细胞的增殖, 说明在肺癌中Pygo2对于Wnt信号通路异常的激活起着重要的作用。Liu等<sup>[31]</sup>测定168例非小细胞肺癌患者的组织样本, 发现Pygo2的表达水平同患者的低分化及TNM分期之间有显著联系; MTT等实验证明Pygo2下调会抑制细胞的增殖, 流式细胞术检测到Pygo2敲除后抑制细胞从G<sub>1</sub>期进入S期, 诱发细胞凋亡。

Moghbeli等<sup>[31]</sup>利用RT-PCR技术测定48例ESCC患者组织样本中wnt抑制物Msi1和Pygo2蛋白的mRNA水平, 并未发现两者之间存在一定的相关性, 但是两者同肿瘤的浸润深度相



关。另外, 比较48例ESCC患者组织样本与周边正常组织Pygo2和MAML1蛋白的mRNA水平, 不仅检验了两种蛋白的表达水平之间的相关性, 还发现蛋白质的表达量还同肿瘤的大小及浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路和NOTCH信号通路之间的相互作用对于食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义<sup>[32]</sup>。比较55例ESCC患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和Pygo2的mRNA水平, 以及这两种蛋白的基因表达水平与临床病理特征的关系, 数据不仅显示EGFR和Pygo2之间的相关性, 还说明了两者的同肿瘤的分级和浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路同EGFR信号级联反应之间的相互作用对食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义, 这有利于寻找合适的靶向治疗药物<sup>[33]</sup>。

Zhang等<sup>[2]</sup>对比50组HCC患者癌组织和周边非癌组织Pygo2的mRNA水平, 结果显示癌组织的mRNA水平更高一些, 并且首次证明了HCC患者的Pygo2的核内异常表达同愈后良好程度有关。另外, 用sh-RNA干扰肝癌细胞Pygo2的表达, 证实Pygo2蛋白不仅直接结合E-cadherin蛋白的启动子, 增加其甲基化, 能间接下调zeb2表达, 导致E-cadherin蛋白的表达减少, 从而增加了肿瘤的浸润和转移<sup>[34]</sup>。Li等<sup>[35]</sup>分析164例感染HBV的患者Pygo2的蛋白质及mRNA水平, 均比正常患者的表达量要高, 并且发现随着Pygo2表达量的升高, 患者的肝纤维化程度加深, 这暗示了Pygo2可以作为感染HBV患者肝纤维化程度的诊断指标。

### 3 结论

在多种肿瘤组织样本中, Pygo2蛋白水平不同程度的升高, 并伴随着Wnt信号通路的异常激活。目前, Pygo2蛋白质是如何影响肿瘤发生和发展的具体分子作用机制尚不清楚, 但最新研究表明Pygo2可能是直接或间接结合组蛋白修饰酶改变组蛋白的构象, 造成染色体结构的变化, 进而调节下游基因的转录与激活。例如, 采用CHIP和WB实验证明, 在胶质瘤细胞中, Pygo2蛋白的敲除会造成H3K4me3蛋白的减少, *menin1*基因上MLL1和MLL2 HMT复合体的数目减少, 这些暗示胶质瘤细胞中Pygo2募集MLL1和MLL2 HMT复合体靶DNA上修饰H3K4上赖氨酸的甲基化, 起相应基因结构

的改变; 在人体乳腺上皮细胞中, Pygo2能够直接与多种组蛋白基因启动子相结合, 并且提高了H3K56Ac的乙酰化<sup>[27]</sup>; Andrews等<sup>[25]</sup>证实了Pygo2蛋白NHD结构域能够募集CBP组蛋白乙酰化酶增加TCF/ $\beta$ -catenin介导的转录活性。Chen等<sup>[11]</sup>在体外利用GST敲除和CoIP实验, 确定Pygo2 N端1-47位氨基酸组成的结构域介导与MLL2 HMT的结合, 且排除了由 $\beta$ -catenin介导的可能, 并且进一步证明了NHD和PHD结构域对于甲基化组蛋白的结合有协同作用。Pygo2蛋白也有可能通过联系Wnt信号通路与其他信号通路共同作用造成肿瘤的发生, 例如, Andrews等<sup>[25]</sup>研究Pygo2与食管鳞癌的关系过程中, 发现MAML1、EGFR同Pygo2蛋白之间具有相关性, 这表明Pygo2蛋白有可能将Wnt信号通路和NOTCH信号通路以及EGFR级联反应联系起来影响肿瘤的发生和发展<sup>[32,33]</sup>。另外, 在许多转基因细胞系中发现Pygo2蛋白能够同Treacle和UBF蛋白相结合, 定位于核糖体DNA启动子序列上, 调控基因的转录; 利用DNAi干扰Pygo2基因的表达, 发现rRNA启动子组蛋白H4的甲基化减少, rRNA生成减少, 不管是P53阳性还是阴性细胞, 生长均受到阻滞, 这些都说明了Pygo2蛋白对于核糖体的生成起着一定的调节作用, 而细胞的增殖则受体核糖体的调节<sup>[36]</sup>。因此, 对Pygo2蛋白上下游直接作用蛋白的探索对于肿瘤的研究有着重要的意义, 也为诊断和治疗结肿瘤找到了一个新的思路与方法。

### 应用要点

本文重点强调了Pygo2不同结构域可能发挥的作用机制, 在不同肿瘤中如何发挥调控功能, 及其具体的相互蛋白作用机制, 对于探索围绕Pygo2展开的调控网络有所帮助。

### 4 参考文献

- 1 Chen YY, Li BA, Wang HD, Liu XY, Tan GW, Ma YH, Shen SH, Zhu HW, Wang ZX. The role of Pygopus 2 in rat glioma cell growth. *Med Oncol* 2011; 28: 631-640 [PMID: 20361361 DOI: 10.1007/s12032-010-9488-1]
- 2 Zhang S, Li J, He F, Wang XM. Abnormal nuclear expression of Pygopus-2 in human primary hepatocellular carcinoma correlates with a poor prognosis. *Histopathology* 2015; 67: 176-184 [PMID: 25545771 DOI: 10.1111/his.12637]
- 3 Liu Y, Dong QZ, Wang S, Fang CQ, Miao Y, Wang L, Li MZ, Wang EH. Abnormal expression of Pygopus 2 correlates with a malignant phenotype in human lung cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 346 [PMID: 23865714 DOI: 10.1186/1471-2407-13-346]
- 4 曾维新, 刘荣福. Pygo2与肿瘤的研究进展. *国际泌尿系统杂志* 2013; 33: 96-99
- 5 Belenkaya TY, Han C, Standley HJ, Lin X, Houston DW, Heasman J, Lin X. pygopus Encodes a nuclear protein essential for wingless/Wnt signaling. *Development* 2002; 129: 4089-4101 [PMID: 12163411]



## □ 同符评价

本文回顾了Pygo2蛋白的结构、结构域及其功能,并分析了Pygo2在多种肿瘤中可能的作用机制。作者思路清晰,文章结构合理,内容新颖。作者对Pygo2的认识较为深入,文题贴切。

- 6 Parker DS, Jemison J, Cadigan KM. Pygopus, a nuclear PHD-finger protein required for Wingless signaling in *Drosophila*. *Development* 2002; 129: 2565-2576 [PMID: 12015286]
- 7 Thompson B, Townsley F, Rosin-Arbesfeld R, Musisi H, Bienz M. A new nuclear component of the Wnt signalling pathway. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 367-373 [PMID: 11988739 DOI: 10.1038/ncb786]
- 8 Li B, Mackay DR, Ma J, Dai X. Cloning and developmental expression of mouse pygopus 2, a putative Wnt signaling component. *Genomics* 2004; 84: 398-405 [PMID: 15234002 DOI: 10.1016/j.ygeno.2004.04.007]
- 9 Li B, Rhéaume C, Teng A, Bilanchone V, Munguia JE, Hu M, Jessen S, Piccolo S, Waterman ML, Dai X. Developmental phenotypes and reduced Wnt signaling in mice deficient for pygopus 2. *Genesis* 2007; 45: 318-325 [PMID: 17458864 DOI: 10.1002/dvg.20299]
- 10 Schwab KR, Patterson LT, Hartman HA, Song N, Lang RA, Lin X, Potter SS. Pygo1 and Pygo2 roles in Wnt signaling in mammalian kidney development. *BMC Biol* 2007; 5: 15 [PMID: 17425782 DOI: 10.1186/1741-7007-5-15]
- 11 Chen J, Luo Q, Yuan Y, Huang X, Cai W, Li C, Wei T, Zhang L, Yang M, Liu Q, Ye G, Dai X, Li B. Pygo2 associates with MLL2 histone methyltransferase and GCN5 histone acetyltransferase complexes to augment Wnt target gene expression and breast cancer stem-like cell expansion. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5621-5635 [PMID: 20937768 DOI: 10.1128/MCB.00465-10]
- 12 Kramps T, Peter O, Brunner E, Nellen D, Froesch B, Chatterjee S, Murone M, Züllig S, Basler K. Wnt/wingless signaling requires BCL9/legless-mediated recruitment of pygopus to the nuclear beta-catenin-TCF complex. *Cell* 2002; 109: 47-60 [PMID: 11955446 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00679-7]
- 13 Thompson BJ. A complex of Armadillo, Legless, and Pygopus coactivates dTCF to activate wingless target genes. *Curr Biol* 2004; 14: 458-466 [PMID: 15043810 DOI: 10.1016/j.cub.2004.02.026]
- 14 Jessen S, Gu B, Dai X. Pygopus and the Wnt signaling pathway: a diverse set of connections. *Bioessays* 2008; 30: 448-456 [PMID: 18404694 DOI: 10.1002/bies.20757]
- 15 de la Roche M, Bienz M. Wingless-independent association of Pygopus with dTCF target genes. *Curr Biol* 2007; 17: 556-561 [PMID: 17320388 DOI: 10.1016/j.cub.2007.01.063]
- 16 Kaadige MR, Ayer DE. The polybasic region that follows the plant homeodomain zinc finger 1 of Pfl is necessary and sufficient for specific phosphoinositide binding. *J Biol Chem* 2006; 281: 28831-28836 [PMID: 16893883 DOI: 10.1074/jbc.M605624200]
- 17 Townsley FM, Thompson B, Bienz M. Pygopus residues required for its binding to Legless are critical for transcription and development. *J Biol Chem* 2004; 279: 5177-5183 [PMID: 14612447 DOI: 10.1074/jbc.M309722200]
- 18 Lan F, Collins RE, De Cegli R, Alpatov R, Horton JR, Shi X, Gozani O, Cheng X, Shi Y. Recognition of unmethylated histone H3 lysine 4 links BHC80 to LSD1-mediated gene repression. *Nature* 2007; 448: 718-722 [PMID: 17687328 DOI: 10.1038/nature06034]
- 19 Wysocka J, Swigut T, Xiao H, Milne TA, Kwon SY, Landry J, Kauer M, Tackett AJ, Chait BT, Badenhorst P, Wu C, Allis CD. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature* 2006; 442: 86-90 [PMID: 16728976 DOI: 10.1038/nature04815]
- 20 Li B, Gogol M, Carey M, Lee D, Seidel C, Workman JL. Combined action of PHD and chromo domains directs the Rpd3S HDAC to transcribed chromatin. *Science* 2007; 316: 1050-1054 [PMID: 17510366 DOI: 10.1126/science.1139004]
- 21 Miller TC, Rutherford TJ, Johnson CM, Fiedler M, Bienz M. Allosteric remodelling of the histone H3 binding pocket in the Pygo2 PHD finger triggered by its binding to the B9L/BCL9 co-factor. *J Mol Biol* 2010; 401: 969-984 [PMID: 20637214 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.07.007]
- 22 Wang H, Fu J, Xu D, Xu W, Wang S, Zhang L, Xiang Y. Downregulation of Pygopus 2 inhibits vascular mimicry in glioma U251 cells by suppressing the canonical Wnt signaling pathway. *Oncol Lett* 2016; 11: 678-684 [PMID: 26870266 DOI: 10.3892/ol.2015.3917]
- 23 Li M, Chao L, Wu J, Xu H, Shen S, Chen S, Gao X, Yu N, Wang Z. Pygo2 siRNA Inhibit the Growth and Increase Apoptosis of U251 Cell by Suppressing Histone H3K4 Trimethylation. *J Mol Neurosci* 2015; 56: 949-955 [PMID: 25869613 DOI: 10.1007/s12031-015-0558-x]
- 24 Zhou C, Zhang Y, Dai J, Zhou M, Liu M, Wang Y, Chen XZ, Tang J. Pygo2 functions as a prognostic factor for glioma due to its up-regulation of H3K4me3 and promotion of MLL1/MLL2 complex recruitment. *Sci Rep* 2016; 6: 22066 [PMID: 26902498 DOI: 10.1038/srep22066]
- 25 Andrews PG, Lake BB, Popadiuk C, Kao KR. Requirement of Pygopus 2 in breast cancer. *Int J Oncol* 2007; 30: 357-363 [PMID: 17203217]
- 26 Watanabe K, Fallahi M, Dai X. Chromatin effector Pygo2 regulates mammary tumor initiation and heterogeneity in MMTV-Wnt1 mice. *Oncogene* 2014; 33: 632-642 [PMID: 23334328 DOI: 10.1038/onc.2012.620]
- 27 Gu B, Watanabe K, Dai X. Pygo2 regulates histone gene expression and H3 K56 acetylation in human mammary epithelial cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 79-87 [PMID: 22186018 DOI: 10.4161/cc.11.1.18402]
- 28 De D, Chen A, Wu Z, Lv S, He G, Qi Y. Overexpression of Pygopus2 protects HeLa cells from vinblastine-induced apoptosis. *Biol Chem* 2009; 390: 157-165 [PMID: 19040349 DOI: 10.1515/BC.2009.014]
- 29 Zhang ZM, Wu JF, Luo QC, Liu QF, Wu QW, Ye GD, She HQ, Li BA. Pygo2 activates MDR1 expression and mediates chemoresistance in breast cancer via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Oncogene* 2016; 35: 4787-4797 [PMID: 26876203 DOI: 10.1038/onc.2016.10]
- 30 Zhou SY, Xu ML, Wang SQ, Zhang F, Wang L, Wang HQ. Overexpression of Pygopus-2 is required for canonical Wnt activation in human lung cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 233-238 [PMID: 24348855 DOI: 10.3892/ol.2013.1691]



- 31 Moghbeli M, Sadrizadeh A, Forghanifard MM, Mozaffari HM, Golmakani E, Abbaszadegan MR. Role of Msi1 and PYGO2 in esophageal squamous cell carcinoma depth of invasion. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 49-53 [PMID: 26643817 DOI: 10.1007/s12079-015-0314-6]
- 32 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Golmakani E, Forghanifard MM. Correlation of Wnt and NOTCH pathways in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 129-135 [PMID: 27041549 DOI: 10.1007/s12079-016-0320-3]
- 33 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Farshchian M, Montazer M, Raeisossadati R, Abdollahi A, Forghanifard MM. Association of PYGO2 and EGFR in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 516 [PMID: 23456637 DOI: 10.1007/s12032-013-0516-9]
- 34 Zhang S, Li J, Liu P, Xu J, Zhao W, Xie C, Yin Z, Wang X. Pygopus-2 promotes invasion and metastasis of hepatic carcinoma cell by decreasing E-cadherin expression. *Oncotarget* 2015; 6: 11074-11086 [PMID: 25871475 DOI: 10.18632/oncotarget.3570]
- 35 Li W, Zhu C, Wu Y, Wang Z, Zhu C. Increased Pygo2 expression in liver of patients with hepatitis B virus-related fibrosis. *Liver Int* 2015; 35: 2522-2529 [PMID: 26013055 DOI: 10.1111/liv.12877]
- 36 Andrews PG, He Z, Tzenov YR, Popadiuk C, Kao KR. Evidence of a novel role for Pygopus in rRNA transcription. *Biochem J* 2013; 453: 61-70 [PMID: 23517060 DOI: 10.1042/BJ20121667]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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



## 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊

### ■背景资料

急性胃炎是临床上常见的疾病, 是由于机体在各种内在或外在因素下引起的广泛性或局限性胃黏膜急性炎症, 并且细胞炎症因子在急性胃炎发生、发展中发挥重要作用。因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义。

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊, 天津市职业病防治院ICU科天津市 300011

白蓉蓉, 主治医师, 研究方向为危重症急救。

作者贡献分布: 本文主要由白蓉蓉完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由白蓉蓉、龙涛、李智及黄磊完成; 本论文写作由白蓉蓉完成。

通讯作者: 龙涛, 副主任医师, 天津市河东区新开路55号, 天津市职业病防治院ICU科。1574852770@qq.com  
电话: 022-24334059

收稿日期: 2016-09-05

修回日期: 2016-09-26

接受日期: 2016-10-20

在线出版日期: 2016-12-08

### Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors

Rong-Rong Bai, Tao Long, Zhi Li, Lei Huang

Rong-Rong Bai, Tao Long, Zhi Li, Lei Huang, ICU Department, Occupational Disease Prevention and Control Hospital of Tianjin City, Tianjin 300011, China

Correspondence to: Tao Long, Associate Chief Physician, ICU Department, Occupational Disease Prevention and Control Hospital of Tianjin City, 55 Xinkai Road, Hedong District, Tianjin 300011, China. 1574852770@qq.com

Received: 2016-09-05

Revised: 2016-09-26

Accepted: 2016-10-20

Published online: 2016-12-08

### Abstract

#### AIM

To investigate the clinical effects of atropine

plus omeprazole in patients with acute gastritis and their influence on inflammatory factors.

### METHODS

From April 2015 to July 2016, 100 patients with acute gastritis were randomly divided into either a control group ( $n = 50$ ) or an observation group ( $n = 50$ ). The control group was given anisodamine plus omeprazole, and the observation group was given atropine plus omeprazole. Clinical efficacy was compared between the two groups, and the changes in inflammatory factors were recorded.

### RESULTS

Compared with the control group, clinical symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea were significantly milder, hospitalization time was significantly shorter ( $P < 0.05$ ), and the levels of inflammatory cytokines Interferon- $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 were significantly lower ( $P < 0.05$ ) in the observation group. The rate of adverse drug reactions was significantly lower in the observation group than in the control group (6.00% vs 16.00%,  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Treatment with atropine plus omeprazole can achieve satisfactory effects, inhibit inflammation, and improve symptoms in patients with acute gastritis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Atropine; Omeprazole; Acute gastritis; Therapeutic effect; Inflammatory cytokines

### □同行评议者

袁晓青, 副主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部; 雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科



Bai RR, Long T, Li Z, Huang L. Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4596-4599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4596.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4596>

## 摘要

### 目的

研究阿托品联合奥美拉唑在急性胃炎患者中的临床治疗效果及对炎症因子的影响。

### 方法

选取2015-04/2016-07医院诊治的急性胃炎患者100例, 根据治疗方案不同随机分为对照组( $n = 50$ )和观察组( $n = 50$ )。对照组采用山莨菪碱联合奥美拉唑治疗, 观察组采用阿托品联合奥美拉唑治疗, 比较两组临床疗效及对炎症因子的影响。

### 结果

观察组治疗后临床症状, 如: 恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后炎症因子干扰素- $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白介素-6水平, 显著低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% vs 16.00%,  $P < 0.05$ )。

### 结论

急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 能抑制炎症反应, 改善患者症状。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阿托品; 奥美拉唑; 急性胃炎; 治疗效果; 炎症因子

**核心提要:** 临床中对于急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗可以提高其临床治疗有效率。同时, 阿托品联合奥美拉唑的联合使用能改善患者生活质量, 能降低炎症因子水平, 药物不良反应发生率较低, 临床应用价值高。

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4596-4599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4596.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4596>

## 0 引言

急性胃炎发病急促, 主要是由于在多种原因下

引起的胃黏膜炎症, 该疾病多数在数小时到24 h内发病, 临床上主要表现为上腹疼痛、厌食、恶心、呕吐等, 严重者甚至伴有不同程度的腹泻、发热、便血等, 影响患者健康<sup>[1]</sup>。常规方法主要以山莨菪碱联合奥美拉唑治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 复发率较高, 难以达到预期的治疗效果<sup>[2]</sup>。文献报道显示: 炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)在慢性胃炎的发生、发展过程中发挥了重要的作用。但是, 临床上对于慢性胃炎的临床疗效及对炎症因子的影响缺乏报道<sup>[3]</sup>。为观察阿托品联合奥美拉唑对急性胃炎的治疗效果及对炎症因子的影响, 我们在100例急性胃炎患者中进行了研究, 现将结果报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-04/2016-07医院诊治的急性胃炎患者100例, 随机分为两组。对照组50例, 男32例, 女18例, 年龄为17-82岁, 平均年龄为50.2岁 $\pm$ 2.5岁, 病程2-5 d, 平均为2.4 d $\pm$ 0.9 d。观察组50例, 男31例, 女19例, 年龄为18-80岁, 平均年龄为49.7岁 $\pm$ 2.4岁, 病程为1-6 d, 平均为2.5 d $\pm$ 1.2 d。入选患者均符合急性胃炎临床诊断标准, 且入院时均伴有不同程度的上腹疼痛、反酸、胃部烧灼等症状。本次临床试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理委员会批准, 患者一般资料差异无统计学意义。盐酸消旋山莨菪碱(海南中和药业有限公司, 国药准字H20103239); 奥美拉唑(哈尔滨普衡药业股份有限公司, 国药准字H20040958); 硫酸阿托品注射液(济南利民制药有限责任公司, 国药准字H20045048)。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者入选与剔除标准:** 入选标准: (1)符合临床慢性胃炎临床诊断标准; (2)年龄在17-82岁; (3)无精神意识障碍性疾病; (4)能按照试验研究计划疗效完成相应的治疗。排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准和纳入标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (4)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者。

**1.2.2 用药方法:** 对照组采用山莨菪碱联合奥美拉唑治疗方法: 根据患者临床症状、表现等采

### ■研究前沿

文献报道显示: 炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6在慢性胃炎的发生、发展过程中发挥了重要的作用, 并且急性胃炎的治疗一直是临床医生关注的重点, 临床上治疗药物相对较多, 存在的问题也相对较多, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题。

### ■相关报道

急性胃炎患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 应用阿托品联合奥美拉唑进行治疗, 更好的提高临床治疗效果。



创新点

本文对急性胃炎患者的治疗方法进行分析, 并且认为阿托品联合奥美拉唑在整体治疗中具有显著的效果, 能降低炎症反应和因子水平, 具有广泛的现实运用价值。

表 1 两组治疗后症状改善时间及住院时间比较 (n = 50, mean ± SD, d)

分组	恶心呕吐	上腹剧痛	腹泻	住院时间
观察组	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.6	2.1 ± 0.4	3.5 ± 1.6
对照组	2.5 ± 0.5	3.2 ± 1.5	3.9 ± 1.2	5.9 ± 2.1
t值	21.51	18.25	22.01	18.41
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组治疗后炎症因子水平比较

分组	IFN-β	TNF-α	IL-6
观察组			
治疗前	78.21 ± 5.31	40.92 ± 2.41	78.41 ± 9.63
治疗后	37.81 ± 3.14 <sup>ac</sup>	20.32 ± 1.35 <sup>ac</sup>	35.71 ± 3.04 <sup>ac</sup>
对照组			
治疗前	79.16 ± 5.46	41.09 ± 2.52	80.19 ± 10.35
治疗后	47.42 ± 3.15 <sup>c</sup>	25.64 ± 1.69 <sup>c</sup>	45.38 ± 6.31 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗前. IFN-β: 干扰素-β; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

用0.9%氯化钠注射液静推1 mg盐酸消旋山莨菪碱; 静脉滴注40 mg奥美拉唑溶解于0.9%氯化钠注射液250 mL<sup>[4,5]</sup>. 连续治疗2 wk(1个疗程). 观察组采用阿托品联合奥美拉唑治疗方法: 根据患者临床症状、表现等静脉推注1 mg硫酸阿托品注射液; 静脉滴注40 mg奥美拉唑溶解于0.9%氯化钠注射液250 mL, 连续治疗2 wk<sup>[6,7]</sup>.

1.2.3 观察指标: (1)观察两组治疗后症状改善时间及住院时间(d), 包括恶心呕吐、上腹剧痛及腹泻; (2)观察两组治疗前、后炎症因子水平, 包括干扰素-β(interferon-β, IFN-β)、TNF-α及IL-6水平. 2组治疗前、治疗后2 wk清晨空腹抽取5 mL静脉血, 采用放射免疫分析法测定IFN-β、TNF-α水平, 采用ELISA法测定IL-6水平, 相关操作步骤必须严格遵循仪器及试剂盒操作说明进行; (3)观察两组治疗后药物不良反应发生率, 包括口干、心率加快、胃肠不适及心悸头痛。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后症状改善时间及住院时间比较 观察组治疗后临床症状, 如恶心呕吐、上

腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组(P<0.05, 表1)。

2.2 两组治疗后炎症因子水平比较 2组治疗前炎症因子水平差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后炎症因子IFN-β、TNF-α及IL-6水平, 显著低于对照组(P<0.05, 表2)。

2.3 两组治疗后药物不良反应发生率比较 观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% vs 16.00%, P<0.05, 表3)。

3 讨论

急性胃炎属于是一种消化内科疾病, 多由于物理性刺激引起, 包括食物不卫生、质地生硬等, 部分患者在饮食后数小时内发病, 临床上主要表现为: 上腹疼痛、胃部灼烧感等为主, 部分患者甚至表现为剧烈绞痛、腹泻等, 影响患者生活质量. 近年来, 阿托品联合奥美拉唑在部分急性胃炎患者中得到应用, 且效果理想<sup>[8,9]</sup>. 本研究中, 观察组治疗后临床症状, 如: 恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组(P<0.05). 阿托品是植物颠茄中提取的生物碱, 能解除平滑肌痉挛, 胃肠道吸收效果较好, 口服1 h后能达到峰值, 药物能快速遍布全身, 透过血脑屏障, 并且能缓解平滑肌, 缓解胃部疼痛等<sup>[10,11]</sup>. 奥美拉唑是一种质子泵抑制剂, 患者用药后药物通过抑制胃壁细胞的H<sup>+</sup>-K-ATP

应用要点

本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对急性胃炎患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 能根据患者的症状、疗程的掌握及药物不良反应等进行相应的处理, 用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛。



表 3 两组治疗后药物不良反应发生率比较 ( $n = 50, n(\%)$ )

分组	口干	心率加快	胃肠不适	心悸头痛	发生率
观察组	1(2)	1(2)	0(0)	1(2)	3(6)
对照组	2(4)	3(6)	1(2)	2(4)	8(16)
$\chi^2$ 值	6.936				
$P$ 值	<0.05				

酶活性而发挥强大的胃酸抑制作用, 药物不仅可以抑制基础胃酸分泌, 并且能抑制胃酸分泌引起的炎性反应, 从而能消除炎症, 保护胃黏膜, 促进损伤组织早期恢复<sup>[12,13]</sup>. 本研究中, 观察组治疗后炎症因子IFN- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平, 显著低于对照组( $P < 0.05$ ). 由此看出: 急性胃炎的发生能引起机体内炎症因子的大量提高, 临床上, 急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 药物不良反应发生率较低, 能促进患者早期恢复, 能降低炎症因子水平, 促进患者早期恢复<sup>[14-16]</sup>. 本研究中, 观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% vs 16.00%,  $P < 0.05$ ).

总之, 急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 能抑制炎症反应, 改善患者症状, 值得推广应用.

#### 4 参考文献

- 冯志华. 硫糖铝联合法莫替丁治疗120例急性胃炎疗效分析. 国际医药卫生导报 2013; 19: 354-356
- 王成洪. 急性胃炎应用奥美拉唑辅以阿托品的临床研究. 现代诊断与治疗 2016; 27: 236-237
- 张德山. 阿托品联合奥美拉唑在急性胃炎治疗中的临床价值探究. 中国社区医师 2015; 31: 28-30
- Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]
- 苑天海. 急性胃炎应用奥美拉唑联合阿托品治疗的临床分析. 中国伤残医学 2015; 23: 102-103
- 黄海平. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎40例临床疗效观察. 中国民族民间医药 2013; 22: 53

- Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]
- 纪建富. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的临床疗效. 临床合理用药杂志 2016; 9: 35-36
- 罗拾林. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎48例临床疗效观察. 中国民族民间医药 2013; 22: 53
- Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol* 2013; 44: 1827-1837 [PMID: 23642738 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.005]
- 孔德会. 急性胃炎应用奥美拉唑与阿托品的临床治疗观察. 临床医学研究与实践 2016; 1: 13-14
- 郝胜金. 奥美拉唑治疗慢性浅表性胃炎的效果探析. 中国继续医学教育 2015; 7: 119-120
- 韦茂渊. 香砂六君子汤加味配合壮医药线灸治疗慢性萎缩性胃炎38例观察. 实用中医药杂志 2013; 29: 433-433
- 吴寿荣. 慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原检测的临床意义. 中国老年学杂志 2013; 33: 5142-5143
- Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. [Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]
- 郭亚蕾, 饶晶, 潘华峰, 方家. 健脾化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎的临床疗效及对细胞周期蛋白E表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 292-295

#### ■名词解释

急性胃炎: 急性胃炎是由于机体在各种内在或外在因素下引起的急性广泛性或局限性胃黏膜急性炎症, 多数在数小时到24 h内发病, 表现为上腹疼痛、厌食、恶心、呕吐等, 严重者甚至伴有不同程度的腹泻、发热、便血等, 影响患者健康, 患者发病后常伴有炎症因子的改变.

#### ■同行评价

本文在观察阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎疗效的同时, 对患者血液中炎症因子进行了测定, 并观察了患者药物不良反应发生情况, 具有一定的创新性和先进性, 为急性胃炎的药物治疗提供了新的思路.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





## PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果

宋健, 郑惠

### ■背景资料

消化科病房疾病类型相对较多, 患者常容易引起院内交叉感染, 可复用器械在消毒供应中心集中管理对控制消化科患者院内交叉感染有显著疗效。

宋健, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中卫市 755100

郑惠, 宁夏中卫市中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋健, 副主任护师, 主要从事消毒供应、医院感染方面的研究。

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由宋健完成; 研究过程、数据分析及论文写作由宋健与郑惠操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宋健提供。

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心。  
[songjian88123@sina.com](mailto:songjian88123@sina.com)  
电话: 0955-5021456

收稿日期: 2016-09-29  
修回日期: 2016-10-17  
接受日期: 2016-10-24  
在线出版日期: 2016-12-08

### Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization

Jian Song, Hui Zheng

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Hui Zheng, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Associate Chief Nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Chengnan Street, Zhongning County, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. [songjian88123@sina.com](mailto:songjian88123@sina.com)

Received: 2016-09-29

Revised: 2016-10-17  
Accepted: 2016-10-24  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

#### AIM

To investigate the effect of the plan-do-check action cycle (PDCA) method on the quality of reusable instrument centralized sterilization.

#### METHODS

A comparative analysis was carried out to examine the quality of reusable instrument centralized disinfection before and after PDCA management method was applied between November 2105 and December 2014.

#### RESULTS

One year after the implementation of PDCA, the rate of qualified disinfection was 100%, the rate of instrument loss was 0.25%, the normal rate of disinfection equipment was 98.7%, and the rate of device associated rate was 0%. Compared with those before the implementation of PDCA, instrument reuse quality improved significantly ( $P < 0.05$ ). After the implementation of PDCA, the rate of satisfaction to packaging was 98.9% and the rate of staff satisfaction was 98.5%, both of which were significantly higher than those before the implementation of PDCA ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

The use of PDCA circulation method can significantly improve the disinfection quality of reusable instruments and the staff satisfaction to reusable instruments, and can thus provide more reliable and safe therapeutic instruments

### □同行评议者

王宇, 副主任护师, 第四军医大学西京医院护理部; 孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院



for patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plan-do-check action cycle; Reusable instruments; Sterilization

Song J, Zheng H. Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4600-4603 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4600.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4600>

## 摘要

### 目的

探讨质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)管理模式对消化科病房可复用器械集中消毒供应的质量管理效果。

### 方法

使用PDCA管理方法用于宁夏中卫市中宁县人民医院2014-12/2015-11可复用器械的集中消毒, 并对其效果和影响与采用PDCA 1年前进行对比分析。

### 结果

实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.7%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。实施PDCA 1年后包装满意率为98.9%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年。两项数据比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

采用PDCA管理模式对提高消化科病房可复用器械的消毒质量和满意度有显著的改善作用, 可为消化科患者提供更可靠安全的治疗器械。值得推广应用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质量环管理模式; 消化科病房可复用器械; 集中消毒供应

核心提要: 质量环管理在消化科病房对可复用器械集中消毒供应有利于保障患者生命健康, 降低院内感染发生率, 值得临床使用和推广。

宋健, 郑惠. PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4600-4603 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4600.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4600>

## 0 引言

随着医疗手段的不断发展, 各种可复用器械在治疗中已经得到广泛使用, 在不影响治疗结果的前提下极大提高器械的利用率, 并可大幅降低消化科病房患者的治疗费用, 已普遍被消化科和患者接受<sup>[1]</sup>。因此对于复用器械的消毒尤为重要, 他直接关系到使用的安全性和可靠性, 为此, 我们从2014-12/2015-11对可复用器械采用质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)方法进行集中消毒管理, 其管理的本质过程是查找问题→完善制度→落实考核→效果评估→再行完善, 并对采用PDCA方法后的管理效果进行分析研究, 以对后期的继续采用提供有利的管理支撑, 为患者提供更优质的可复用器械, 现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心共有19名护理人员, 年龄分布在26-46岁之间, 平均年龄为34.5岁±2.6岁; 文化程度均在大专以上, 其中高级职称2名, 中级职称11名, 工人6名。在2014-12/2015-11共有32654件可复用器械进行集中消毒处理。

1.2 方法 建立PDCA质量管理并应用可复用器械的集中消毒。

1.2.1 计划管理: 通过对复用器械由于消毒而出现问题进行原因查询, 并因此对原有的管理制度加以完善改进, 以建立适应PDCA管理要求。以部标《中华人民共和国卫生行业标准》<sup>[2]</sup>中关于消毒供应中心的内容及《消毒管理办法》为基础, 结合自身实际情况, 保证内部各管理制度内容达到或超过部标标准。先后完善《消毒供应中心人员管理规定》、《消毒供应中心环境管理规定》、《消毒供应中心物品管理制度》、《消毒供应中心无菌操作管理制度》等<sup>[3]</sup>。

1.2.2 执行管理: 加强消毒供应中心的人员管理。建立一支由护理部主任总负责, 护士长负责, 护理人员具体负责的高效管理队伍。实施

## □ 研究前沿

质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应的开展, 降低了患者的院内感染, 提高了患者的治疗时效和满意度。

## □ 相关报道

临床工作中, 消化科病房引起感染的因素相对其他科室较多, 从而使消化科病房院内感染率相对较高, 而复用器械集中管理在医院控制感染中起到了关键作用。应用PDCA管理模式, 提高了医护人员的工作效率和患者治愈率。



### 创新亮点

本次研究PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应, 提高了护理工作效率, 加强了环节质量控制, 保证了护理医疗安全, 实现了护理质量和患者、家属、护工满意度的整体提高。

表 1 PDCA实施前后可复用器械复用质量对比 (%)

时间段	合格率	器械丢失率	消毒设备正常率	器械感染发生率
实施前1年	91.30	1.15	92.80	1.40
实施后1年	100	0.25	98.70	0
$\chi^2$ 值	4.276	8.761	3.996	6.231
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

PDCA: 质量环。

表 2 PDCA实施前后使用满意率比较 (%)

时间段	包装满意率	科室满意率
实施前1年	91.4	92.3
实施后1年	98.9	98.5
$\chi^2$ 值	3.997	3.782
P值	<0.05	<0.05

PDCA: 质量环。

上级向下级直接负责, 护士长向医院直接负责的问责制。对中心人员不断进行业务知识和相关知识(消化科患者护理常规、医院感染知识、手卫生等)的持续培训。如对能力优异者外送进修以学习掌握更多更新的管理手段和方法而推动PDCA的不断提高。对复用器械按回收分类→清洗→消毒→检查包装→灭菌→发放→登记流程进行并将每一项细节落实到具体人员, 实行可追溯的质量管理体系。对于复杂的精密器械或污染较严重的器械进行人工清洗后集中消毒。对需要包装的标明包内物品的名称、灭菌日期、有效期等信息并符合国家规范, 定期对灭菌器材设备进行检查, 保养和维护, 保证良好使用。

**1.2.3 检查管理:** 对复用器械的消毒合格率、丢失率、使用合格率、护理知识等每周进行考评, 每月进行统计汇总并对照评比。由护士长负责对考评内容进行统计整理<sup>[3]</sup>。

**1.2.4 总结处理管理:** 对出现的问题进行排查分析, 并提出完善及改正方法和落实措施。通过已建立的奖惩措施对员工进行考评并具体落实, 对出现严重质量问题的员工进行严肃处理, 对重复出现问题的员工予以清退, 做到奖罚分明以维护制度的公正性和持续性。

**1.3 评价指标** 将可复用器械的复用质量(合格率、器械丢失率、消毒设备正常率、器械感染发生率)及使用满意率为评价指标<sup>[4]</sup>。

**统计学处理** 将评价指标值数据资料采用SPSS18.0进行分析处理, 计数资料用mean±SD检验, 计量资料用t检验, 比较差异值 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PDCA实施前后可复用器械复用质量对比** 对比实施PDCA 1年前后的可复用器械复用质量如表1, 可以看出实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.70%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 PDCA实施前后使用满意率比较** 使用满意率如表2, 实施PDCA 1年后包装满意率为98.9%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年。两项数据比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

PDCA是一个动态质量管理过程, 在具体质量管理实施过程中以不断适应新变化和及时完善改正管理上出现的问题的一种管理模式方法, 通过计划-执行-检查-处理的PDCA来持续提高应用<sup>[5]</sup>。可复用器械的管理在降低医院感染上起到举足轻重的作用, 直接关系到消化科患者的治疗结果和医院的医疗水平及信誉, 因此其在医院的地位尤为敏感和重要<sup>[6]</sup>。目前, 医院感染已成为医院管理中一个重要课题, 预防与控制医院感染日益受到各级卫生行政部门和医院领导的重视<sup>[7]</sup>。医院感染的三个基本条件是感染源、传播途径及易感人群。预防与控制医院感染必须做到控制感染源、切断传播途径和保护易感人群<sup>[8]</sup>。器械消毒管理与医院感染的预防与控制息息相关, 应当加强器械消毒室管理和建设<sup>[9]</sup>。与传统的管理模式相比, 在实施PDCA管理体系后, 宁夏中卫市中宁县人

### 应用要点

PDCA管理模式产生出更有价值的医疗结果, 针对消化科病房管理提供了连续性服务, 提高了护士素质, 提升了护理工作效率。



民医院在努力建立健全质量体系组织结构, 成立质量管理委员会加强医院的PDCA管理。

医院的各科室、各部门都明确质量目标, 制定了严格考核标准, 以患者为中心, 以患者需求为导向, 努力完成既定的管理目标<sup>[10]</sup>。同时宁夏中卫市中宁县人民医院注重重点科室管理, 对一些重点器械重点看护, 制定特殊的行之有效的管理措施, 尽量减少管理缺陷, 重视医院感染控制管理, 定期对消化科病房的管理安全工作进行督促检查。首先应当提高领导管理层和实施执行层各类人员对器械消毒在医院感染预防控制中的地位与作用的认识<sup>[11]</sup>, 逐步建立以医院感染管理委员会为主体的三级管理体系。通过研究我们发现, 作为医院处理、储存、管理各种可复用器械的部门, 首先应有一整套有效的管理规定和措施来保证实施目的安全性; 其次要对规定措施的执行者进行严格的培训和管理, 使护理人员能够主动意识并自觉执行; 并且通过详尽的考核制度来督促护理人员自身的不断提高。并且通过持续化的改进来满足不断医院内部和外部环境的变化需求<sup>[12-15]</sup>。通过研究显示实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.70%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。实施PDCA 1年后包装满意率为98.90%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年。两项数据比较差异值 $P<0.05$ , 具有统计学意义。我们得出通过实施PDCA质量管理后, 可复用器械的质量得到极大提高, 为医院的持续发展提高有力保障。

总之, 只要我们能重视PDCA质量管理的重要性并能详尽落实, 是完全可以提供安全可靠可复用器械, 提高消化科医护人员使用的满意度, 更好地服务消化科和患者。

#### 4 参考文献

1 黄丽平, 肖红珍, 郑勤好. PDCA循环法在医院复用

- 器械质量管理中的应用效果. 中国医学工程 2016; 2: 239-240
- 2 中华人民共和国卫生部. WS310.1-310.3-2009医院消毒供应中心第1, 2, 3部分: 管理规范, 清洗消毒及灭菌技术操作规范, 清洗消毒及灭菌效果监测标准. 北京: 中华人民共和国卫生部
- 3 黄彩凤. PDCA循环法应用于消毒供应室护理管理中的效果分析. 牡丹江医学院学报 2015; 36: 107-108
- 4 任素桃. 压力蒸汽灭菌物品效果监测的知识要点. 海南医学 2014; 1: 47-66
- 5 袁慧. 集中式管理对医疗器械规范化处理的效果观察. 中华实验外科杂志 2015; 7: 55-57
- 6 Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 497-507 [PMID: 14595272 DOI: 10.1016/S0194-5998(03)01581-X]
- 7 Choi BI, Lee HJ, Han JK, Choi DS, Seo JB, Han MC. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 219-224 [PMID: 8976949 DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976949]
- 8 Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-797 [PMID: 10845666 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80248-2]
- 9 Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74 [PMID: 20186491 DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4]
- 10 Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992 [PMID: 15284284 DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA]
- 11 Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens* 2005; 23: 247-250 [PMID: 15662208 DOI: 10.1097/00004872-200502000-00002]
- 12 Zhang Y, Li W, Yan T, Lu C, Zhou X, Huang Y. Early detection of lesions of dorsal artery of foot in patients with type 2 diabetes mellitus by high-frequency ultrasonography. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29: 387-390 [PMID: 19513628 DOI: 10.1007/s11596-009-0325-8]
- 13 陈义连, 胡著芹. PDCA循环在消毒供应中心质量管理中的应用. 医疗卫生装备 2013; 34: 126-127
- 14 陈洁, 李淑君, 李燕妮, 秦建, 翟智超, 董海蛟, 王聪. PDCA循环在消毒供应中心质量持续改进中的应用. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 30-31
- 15 周晓芳. PDCA循环在消毒供应中心质量管理中的应用. 医学信息 2008; 5: 66-67

#### 名词汇释

质量环(PDCA): 是指动态循环的管理模式, 也称戴明环, 是由美国著名质量专家戴明首先提出的。此循环主要包括4个阶段: 计划(Plan)、实施(Do)、检查(Check)和处理(Action)及八个步骤。

#### 同行评价

本文作者临床工作思路清晰: 查找问题→完善制度→落实考核→效果评估→再行完善。方法能够很好的依据规章制度, 结果可靠。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





## 鼻饲肠内营养混悬液+微生物制剂对老年患者腹泻的预防作用

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆

### ■背景资料

腹泻是老年患者肠内营养治疗过程中较为常见的并发症, 肠内营养治疗能够确保老年患者得到营养支持, 但是由于患者在治疗过程中出现腹泻、返流等并发症, 使得肠内营养达到目标供给量的时间延长, 甚至中断, 使治疗效果受到了极大的影响, 因此要积极预防肠内营养相关性腹泻。

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆, 北京市海淀区医院重症医学科 北京市 100080

张颖萍, 副主任医师, 主要从事重症医学科方向的研究。

作者贡献分布: 张颖萍与秦龙负责课题的设计以及论文的写作; 金一、颜卫峰及徐庆杰负责研究过程; 陈喆与徐庆杰负责试剂的提供。

通讯作者: 秦龙, 主任医师, 100080, 北京市海淀区中关村大街29号, 北京市海淀区医院重症医学科。  
[qinlong612@aliyun.com](mailto:qinlong612@aliyun.com)

收稿日期: 2016-09-17  
修回日期: 2016-10-13  
接受日期: 2016-10-20  
在线出版日期: 2016-12-08

### Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients

Ying-Ping Zhang, Long Qin, Yi Jin, Wei-Feng Yan, Qing-Jie Xu, Zhe Chen

Ying-Ping Zhang, Long Qin, Yi Jin, Wei-Feng Yan, Qing-Jie Xu, Zhe Chen, Department of Critical Care Medicine, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China

Correspondence to: Long Qin, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, Beijing Haidian Hospital, 29 Zhongguancun Street, Haidian District, Beijing 100080, China. [qinlong612@aliyun.com](mailto:qinlong612@aliyun.com)

Received: 2016-09-17  
Revised: 2016-10-13  
Accepted: 2016-10-20  
Published online: 2016-12-08

### Abstract AIM

To evaluate the effect of combined application of micro-ecological regulator and glutamine in the prevention of diarrhea in elderly patients.

### METHODS

From February 2014 to March 2016, 82 elderly patients who received enteral nutrition therapy at our hospital were randomly divided into a treatment group and a control group. Both groups were treated by nasogastric administration of enteral nutrition suspension and probiotics, and the treatment group was additionally given glutamine. The incidence of diarrhea, humoral immune parameters before nasal administration and at 8 d after nasal administration, and the time required for enteral nutrition suspension to reach the desired amount were compared between the two groups.

### RESULTS

Compared to the control group, the incidence of diarrhea decreased significantly in the treatment group ( $P < 0.05$ ). IgG and IgM levels did not differ significantly between before and after nasal administration in both groups ( $P > 0.05$ ); however, IgA levels were significantly increased after nasal feeding in the treatment group, and IgA levels after treatment were significantly higher in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the time required for enteral nutrition suspension to reach the

### □同行评议者

傅小云, 副主任医师, 遵义医学院附属医院重症一科; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科



desired amount was significantly shorter in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The combination of micro-ecological regulator and glutamine is helpful to reduce the incidence of intestinal nutrition related diarrhea and improve the immune function in elderly patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Micro-ecological regulator; Glutamine; Enteral nutrition; Diarrhea

Zhang YP, Qin L, Jin Y, Yan WF, Xu QJ, Chen Z. Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4604-4607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4604.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4604>

## 摘要

### 目的

探讨微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用对老年患者肠内营养相关性腹泻的预防效果。

### 方法

选取2014-02/2016-03在北京市海淀区医院接受肠内营养治疗老年患者82例为研究对象, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组, 对照组患者给予鼻饲肠内营养混悬液和微生态制剂, 治疗组在对照组的基础上加用谷氨酰胺, 对比两组患者腹泻发生率、鼻饲前及鼻饲第8天体液免疫功能指标及肠内营养液达到目标供给量时间。

### 结果

与对照组对比, 治疗组患者腹泻率显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 鼻饲前及鼻饲后两组患者的免疫球蛋白G及免疫球蛋白M水平对比均为显著差异, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 与鼻饲前对比, 治疗组患者的免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平显著升高, 且鼻饲后显著高于对照组患者的IgA水平, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于

降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床应用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微生态调节剂; 谷氨酰胺; 肠内营养; 腹泻

核心提要: 微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床应用。

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆. 鼻饲肠内营养混悬液+微生态制剂对老年患者腹泻的预防作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4604-4607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4604.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4604>

## 0 引言

腹泻是老年患者肠内营养治疗过程中较为常见的并发症, 肠内营养治疗能够确保老年患者得到营养支持, 但是由于患者在治疗过程中出现腹泻、返流等并发症, 使得肠内营养达到目标供给量的时间延长, 甚至中断, 使治疗效果受到了极大的影响<sup>[1,2]</sup>. 老年患者肠内营养治疗过程中出现腹泻的根本原因是因为肠道菌群失调和肠黏膜萎缩, 微生态调节剂具备恢复肠道生物屏障及调整肠道菌群失调的作用, 对肠内营养相关性腹泻具有预防作用, 而谷氨酰胺能够增强肠道免疫功能、修复肠道黏膜及促进蛋白合成等作用<sup>[3,4]</sup>. 本次研究旨在对微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用对老年患者肠内营养相关性腹泻的预防效果进行探讨。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-02/2016-03在北京市海淀区医院接受肠内营养治疗老年患者82例为研究对象. 纳入标准: 年龄 $\geq 60$ 岁; 行鼻饲营养支持治疗; 行鼻饲前无腹泻. 排除标准: 排除伴有肝肾功能障碍的患者; 排除伴有严重胃肠道疾病的患者; 排除存在免疫系统缺陷的患者. 82例患者采用随机数字表法分为治疗组与对照组, 各41例. 治疗组患者中男27例, 女14例, 年龄60-84岁, 平均年龄73.5岁 $\pm 7.3$ 岁, 其中肺部疾病8例, 脑血管疾病33例; 对照组患者中男25例, 女16例, 年龄62-83岁, 平均年龄71.8

研究前沿  
老年患者的肠内营养治疗是目前老年患者营养支持的重要组成部分。

相关报道  
徐丽丹等研究显示, 微生态调节剂对预防机械通气肠内营养相关性腹泻具有显著效果; 刘钰等研究显示谷氨酰胺的肠内营养对改善老年患者的免疫功能具有较好的效果。



创新盘点

以往较多研究单纯营养微生态调节剂或谷氨酰胺预防肠内营养腹泻, 虽均具有一定的疗效, 但由于效果单一, 并不能达到满意的效果, 本次研究中将微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用, 使预防腹泻的效果明显增加, 增强了患者的免疫功能。

岁±6.9岁, 其中肺部疾病10例, 脑血管疾病31例。两组患者的一般资料对比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究所应用鼻饲肠内营养混悬液由纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产, 生产批号: 1104028; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊由晋城海斯制药有限公司生产, 生产批号: 20151018; 谷氨酰胺由日本寿制药株式会社生产, 产品批号: Z66P。

1.2 方法

1.2.1 给药方法及剂量: 对照组患者给予鼻饲肠内营养混悬液进行重力滴注, 开始滴注速度控制在100 mL/h, 500 mL/d, 直到达到供给量, 对于未静脉滴注抗生素的患者给予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊0.84 g/次, 口服, 2次/d, 经静脉滴注抗生素的患者给予乳酸菌素片2.4 g/次, 口服, 3次/d。治疗组患者在对照组的基础上给予谷氨酰胺0.67 g/次, 口服, 3次/d。两组患者的疗程为2 wk。观察2组患者腹泻发生率和达到管饲完全供给量所需的时间。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者腹泻发生情况、肠内营养液达到目标供给量时间, 并对比鼻饲前后两组患者鼻饲前与鼻饲后体液免疫功能指标水平, 包括免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)及免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM), 均采用比浊法测定。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理, 计量资料均以mean±SD形式表示, 经 $t$ 检验分析, 计数资料均以率的形式表示, 经 $\chi^2$ 检验分析, 以 $P<0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者腹泻发生情况对比 与对照组对比, 治疗组患者腹泻率显著降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

2.2 两组患者鼻饲前后体液免疫指标水平对比 鼻饲前及鼻饲后两组患者的IgG及IgM水平对比均为显著差异, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 与鼻饲前对比, 治疗组患者的IgA水平显著升高, 且鼻饲后显著高于对照组患者的IgA水平, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

2.3 两组患者肠内营养达到目标供给量时间对比 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3)。

表 1 两组患者腹泻发生情况对比 ( $n=41, n(\%)$ )

分组	腹泻	未腹泻	腹泻率(%)
治疗组	4(9.76)	37(90.24)	9.76
对照组	10(24.39)	31(74.61)	24.39
$\chi^2$ 值			6.872
$P$ 值			<0.05

表 2 两组患者鼻饲前后体液免疫指标水平对比 ( $n=41, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{mg/mL}$ )

分组	IgG	IgA	IgM
治疗组			
鼻饲前	11.73±2.48	2.27±0.94	1.03±0.52
鼻饲后	12.47±2.67	2.92±0.83 <sup>ac</sup>	1.23±0.40
对照组			
鼻饲前	11.58±2.50	2.20±0.81	1.01±0.46
鼻饲后	12.56±2.42	2.28±0.85	1.27±0.42

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 鼻饲前治疗组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 对照组。IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A; IgM: 免疫球蛋白M。

表 3 两组患者肠内营养达到目标供给量时间对比 ( $n=41$ )

分组	时间(d)
治疗组	3.39±1.02
对照组	4.68±1.38
$t$ 值	8.156
$P$ 值	<0.05

义( $P<0.05$ , 表3)。

3 讨论

据研究报告, 老年患者经肠内营养治疗过程中腹泻的发生率在18%-60%, 腹泻也被认定为患者是否能继续进行肠内营养的重要指标<sup>[5,6]</sup>。目前临床上认为老年患者肠内营养相关性腹泻发生的主要原因有以下几点: (1)老年患者的肠道菌群出现老化、减少, 肠道菌群的稳定性降低, 同时应用抗生素治疗的患者导致肠道菌群失调, 进而引发外源性或内源性腹泻<sup>[7]</sup>; (2)老年患者多合并多重基础病, 而致使血流动力学受到影响, 致使肠道出现低灌注, 肠道黏膜屏障功能受到损伤, 使得细菌出现移位<sup>[8]</sup>; (3)患者应用制酸药或胃肠动力药使肠道细菌的生态学受到影响, 进而诱发病菌的生长, 导致吸

应用要点

老年患者肠内营养治疗过程中出现腹泻的根本原因是因为肠道菌群失调和肠黏膜萎缩, 微生态调节剂具备恢复肠道生物屏障及调整肠道菌群失调的作用, 对肠内营养相关性腹泻具有预防作用, 而谷氨酰胺能够增强肠道免疫功能、修复肠道黏膜及促进蛋白合成等作用。



收不良性或分泌性腹泻。总之, 老年肠内营养相关性腹泻的主要原因是肠道菌群失调和肠黏膜萎缩<sup>[9,10]</sup>。由于腹泻严重影响了肠内营养的效果, 因此如何防控肠内营养相关性腹泻成为临床关注的问题。

有研究<sup>[11]</sup>显示, 肠内营养联合微生态调节剂, 可显著使实验鼠肠道黏膜吸收及屏障功能升高, 微生态调节剂对肠内营养相关性腹泻具有明显的预防作用。微生态调节剂能够在肠道不同部位选择性定植, 并能确保肠道的防御功能, 对肠内营养支持时因各种因素所引发的腹泻均具有预防作用<sup>[12]</sup>。在本次研究中, 肠内营养联合微生态调节剂及谷氨酰胺预防肠内营养相关性腹泻, 结果显示, 治疗组患者腹泻发生率显著低于对照组, 且在鼻饲后治疗组患者IgA水平显著升高, 且高于对照组, 此外, 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短( $P<0.05$ )。提示, 在微生态调节剂的基础上联合谷氨酰胺能够显著降低老年患者肠内营养相关性腹泻发生率, 提高患者免疫功能, 缩短肠内营养达到目标供给量所需时间。分析其主要原因是因为谷氨酰胺是肠黏膜细胞的一种特殊营养物质, 能够改善肠道的分泌、吸收及蠕动功能, 使胃肠黏膜的屏障功能加强, 减少或阻止肠内毒素及细菌进入血液<sup>[13-15]</sup>, 进而进一步降低了发生腹泻的危险性。

总之, 微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床推广应用。

#### 4 参考文献

- 1 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1525-1530
- 2 中华医学会肠外肠内营养学会老年营养支持学组. 老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识. 中华老年医学杂志 2013; 32: 913-929
- 3 Calkins KL, Sanchez LA, Tseng CH, Faull KF,

- Yoon AJ, Ryan CM, Le T, Shew SB. Effect of High-Dose Cysteine Supplementation on Erythrocyte Glutathione: A Double-Blinded, Randomized Placebo-Controlled Pilot Study in Critically Ill Neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 226-234 [PMID: 25139979 DOI: 10.1177/0148607114546375]
- 4 伍民生, 梁健. 重症监护病房危重患者肠功能障碍诊治进展. 医学综述 2013; 19: 326-329
- 5 Motoori M, Yano M, Yasuda T, Miyata H, Peng YF, Yamasaki M, Shiraishi O, Tanaka K, Ishikawa O, Shiozaki H, Doki Y. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer. *Oncology* 2012; 83: 91-100 [PMID: 22777298 DOI: 10.1159/000339694]
- 6 Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16101-16105 [PMID: 25473161 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101]
- 7 韩海燕. 丙氨酰-谷氨酰胺对危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响研究. 中国全科医学 2013; 16: 1607-1609
- 8 洪军, 陈敏华. 早期肠内和肠外营养对重症急性胰腺炎病人术后营养和免疫功能的影响. 肠外与肠内营养 2011; 18: 189-190
- 9 马丽萍, 仲桂英, 雷占萍, 李南香. 早期肠内营养配合护理对策对消化系统重症患者的营养状况及预后的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4679-4682
- 10 刘钰, 刘丽, 何泽生, 谭皓翔, 秦伟夫, 牙韩威. 含谷氨酰胺的肠内营养改善老年患者血脂及免疫指标的检验分析. 国际检验医学杂志 2015; 36: 1804-1806
- 11 杨晴, 薛育政, 林周, 刘宗良, 俞宪明. 肠内营养对长期禁食危重症患者炎症因子和免疫功能的影响. 现代生物医学进展 2014; 14: 6923-6925
- 12 Kudsk KA. Beneficial effect of enteral feeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 647-662 [PMID: 17967372 DOI: 10.1016/j.giec.2007.07.003]
- 13 Thibault R, Heidegger CP, Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the intensive care unit: cautious use improves outcome. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13997 [PMID: 25144728 DOI: 10.4414/smww.2014.13997]
- 14 Granell Vidal L, Sánchez Juan C, Alfonso García A. [Sensory evaluation of enteral nutritional supplements]. *Nutr Hosp* 2014; 30: 104-112 [PMID: 25137268 DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7396]
- 15 张海鸣, 潘瑞蓉, 周科军. 早期谷氨酰胺强化联合百普利肠内营养支持对老年胃癌患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响. 中国现代医学杂志 2015; 25: 107-110

#### 名词解释

肠内营养: 当机体胃肠道功能允许, 血流动力学稳定, 无肠梗阻等禁忌证, 用管饲的方法通过胃肠道为机体提供营养物质的支持治疗;  
腹泻: 指排便次数超过平日习惯的评论, 粪质稀薄, 水分增加, 每日排便量超过200 g, 或含有未消化的食物等。

#### 同行评价

本文紧密结合临床、写作思路清晰, 对临床相关医师有较好的指导作用, 具有较大临床参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊





# 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛

## ■背景资料

血小板减少是肝硬化脾功能亢进常见的并发症, 血小板严重减少时会发生致命的危害, 近年来注射重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)被证实有助于改善血小板数量, 但是对二者在肝硬化脾功能亢进所致的小血小板减少中疗效的报道较少, 因此研究比较rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的疗效, 对指导临床治疗具有重要意义。

刘保文, 天津医科大学第三中心临床学院消化内科 天津市 300170

向慧玲, 梁静, 韩涛, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

刘保文, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究。

作者贡献分布: 临床资料整理、数据分析、文章起草由刘保文完成; 病例选择、资料收集由梁静完成; 课题设计、文章修改及审阅由向慧玲完成; 意见指导由韩涛完成。

通讯作者: 向慧玲, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com  
 电话: 022-84112324

收稿日期: 2016-09-04  
 修回日期: 2016-10-16  
 接受日期: 2016-10-24  
 在线出版日期: 2016-12-08

## Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients

Bao-Wen Liu, Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han

Bao-Wen Liu, Department of Gastroenterology, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central

Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com

Received: 2016-09-04

Revised: 2016-10-16

Accepted: 2016-10-24

Published online: 2016-12-08

## Abstract

### AIM

To compare the efficacy of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in the treatment of thrombocytopenia with hypersplenism in patients with cirrhosis.

### METHODS

Sixty-six cirrhotic patients with thrombocytopenia and hypersplenism were divided into two groups to receive either subcutaneous injection of rhIL-11 3 mg/d, once per day ( $n = 42$ ) or subcutaneous injection of rhTPO 15000  $\mu\text{g}/\text{d}$ , once per day ( $n = 24$ ). Therapeutic efficacy was compared between the two groups.

### RESULTS

After treatment, mean platelet counts in both groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the increase ranges in the rhIL-11 group and rhTPO group were  $5.95 \times 10^9/\text{L} \pm 12.31 \times 10^9/\text{L}$  and  $45.92 \times 10^9/\text{L} \pm 37.47 \times 10^9/\text{L}$ , respectively. Mean platelet count rose significantly from the 10<sup>th</sup> day in the rhIL-11 group ( $P < 0.05$ ), but the rhTPO group had a significant increase from the 7<sup>th</sup> day ( $P < 0.05$ ). In both groups, platelet count escalated on the 3<sup>rd</sup> day and reached the maximum on 10<sup>th</sup> day. Compared with

## □同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科



the value before treatment, platelet count increased by 4%, 18%, 21%, and 50% on the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 10<sup>th</sup> day, respectively, after rhIL-11 treatment; the corresponding values in the rhTPO group were 39%, 84%, 145% and 267%. For severe thrombocytopenia, there was no statistical difference in platelet count between pre- and post-rhIL-11 therapy, but mean platelet count was  $75.25 \times 10^9/L \pm 25.31 \times 10^9/L$  after rhTPO treatment, which was significantly higher than the value before treatment ( $P < 0.05$ ). The effective rates of rhIL-11 and rhTPO therapies were 75% and 100%, respectively ( $P < 0.05$ ). After rhIL-11 therapy, mean hemoglobin was significantly less than the value before treatment ( $P < 0.05$ ), although rhTPO treatment had no significant influence on hemoglobin. Both rhIL-11 and rhTPO therapies had no influence on WBC count, liver function or coagulation function. The incidence of adverse reactions in the rhTPO group was lower than that of the rhIL-11 group.

## CONCLUSION

Both rhIL-11 and rhTPO are effective in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients. rhTPO is superior to rhIL-11 with regard to increasing platelet count, improving severe thrombocytopenia and reducing adverse reactions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Cirrhosis; Thrombocytopenia; Recombinant human interleukin-11; Recombinant human thrombopoietin

Liu BW, Xiang HL, Liang J, Han T. Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhosis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4608-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4608>

## 摘要

### 目的

探讨重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的临床疗效及差异。

## 方法

选取肝硬化脾功能亢进所致血小板减少( $PLT \leq 75 \times 10^9/L$ )的患者66例分为两组, 一组接受皮下注射rhIL-11 3 mg/次, qd; 另一组接受皮下注射rhTPO 15000  $\mu g$ /次, qd; 观察及比较两组治疗效果。

## 结果

rhIL-11和rhTPO两个治疗组入组例数分别为42例和24例, rhIL-11和rhTPO治疗后血小板数值均较治疗前增高( $P < 0.05$ ), rhIL-11和rhTPO两组平均升高幅度分别为 $5.95 \times 10^9/L \pm 12.31 \times 10^9/L$ 、 $45.92 \times 10^9/L \pm 37.47 \times 10^9/L$ ; rhIL-11治疗的第10天血小板较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 而rhTPO治疗的第7天血小板数值就较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ); 两组均在治疗开始的第3天血小板计数开始升高, 在第10天达到最大值, rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板相比治疗前分别增长了4%、18%、21%、50%, 相比治疗前, rhTPO组第3、5、7、10天的血小板分别增长了39%、84%、145%、267%; 对于重度血小板减少患者, rhIL-11治疗前后血小板差异无统计学意义; 在重度血小板减少患者中, rhTPO治疗后血小板数值较治疗前升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症的有效率分别为75%和100%, 且二者之间有效率差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); rhIL-11治疗后血红蛋白低于治疗前( $P < 0.05$ ), 治疗前后rhTPO对血红蛋白无影响; rhIL-11和rhTPO对治疗前后的白细胞、肝功能及凝血无影响; rhTPO不良反应发生率低于rhIL-11( $P < 0.05$ )。

## 结论

rhIL-11与rhTPO均能短期显著升高肝硬化脾功能亢进患者血小板水平, 相比rhIL-11, rhTPO提升血小板时间更快, 对于重度血小板减少疗效更好, 不良反应发生率更低。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝硬化; 血小板减少症; 重组人白介素-11; 重组人血小板生成素

**核心提要:** 对于短期内改善肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少, 重组人白介素和重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)均有确切疗效, 且rhTPO在起效时间、

## 研究前沿

近年来, 随着rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的应用不断增加, rhIL-11和rhTPO将成为继脾切除、脾动脉栓塞术、输注血小板等治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的一种新的治疗方法。



## □ 相关报道

陈朴等研究表明, rhTPO与rhIL-11均能提高脓毒症相关性血小板减少患者的血小板水平。但是在严格控制感染的情况下, rhTPO升高血小板数量的临床效果要优于rhIL-11, 减少患者输注血小板等血制品的数量, 降低病死率, 同时不良反应发生率低。

## 治疗重度血小板减少、不良反应发生率等方面更优。

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛. 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4608-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4608>

## 0 引言

肝硬化是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害, 是临床常见的慢性进行性肝病。其中血小板减少是临床中肝硬化合并脾功能亢进患者常见的并发症, 当血小板降低一定程度时, 患者随时会因上消化道出血, 危及生命。同时肝硬化患者因各种原因需要接受干扰素或手术治疗, 这些治疗对血小板水平有较高要求。因此, 选择合适的治疗方法短期改善肝硬化所致血小板减少症状具有非常重要的意义。目前, 治疗肝硬化血小板减少的方法主要有脾切除、脾动脉栓塞、输注血小板等。近来的研究<sup>[1]</sup>表明在肝硬化所致血小板减少患者中, 重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)能够有效升高血小板水平。对于由肝病导致血小板减少的患者重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)可以减少其出血的风险<sup>[2]</sup>, 但是对rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效比较研究较少。因此, 本课题主要观察rhIL-11与rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的临床疗效以及差异。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取天津市第三中心医院2013-01/2016-01诊断为肝硬化血小板减少( $PLT \leq 75 \times 10^9/L$ )的住院患者66例, 男42例, 女24例, 年龄范围36-80岁。

**1.1.1 病例选择标准:** 入选标准: 所有患者均符合肝硬化的诊断标准<sup>[3]</sup>; 血小板水平 $< 75 \times 10^9/L$ ; 应用rhIL-11或rhTPO治疗超过3 d以上并具备14 d以上随访资料; 自愿签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准:** 入选前1 mo使用干扰素治疗, 2 wk内接受其他升高血小板的药物治疗; 严重心肺功能障碍; 患有严重感染; 有活动性出血或血栓形成; 对药物过敏的患者。

**1.1.3 病例分组:** 将66例患者根据治疗方法不同分为两组, rhIL-11治疗组42例, rhTPO治疗组24例。

## 1.2 方法

**1.2.1 给药剂量及方法:** rhIL-11, 3 mg/次, qd, 皮下注射; rhTPO, 15000  $\mu g$ /次, qd, 皮下注射。

**1.2.2 观察指标:** (1)治疗前、治疗中第3、5、7、10天的血常规; (2)治疗前后肝功能, 凝血常规; (3)药物使用后的不良反应。

**1.2.3 疗效评判标准:** 根据全国血液病学学术会议制定标准将疗效判定分为4级: 显效: 血小板恢复至正常范围; 良效: 血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或较原水平升高 $30 \times 10^9/L$ 以上; 进步: 血小板较之前有所上升; 无效: 血小板无变化或继续下降。显效、良效、进步均为有效。

**1.2.4 血小板严重程度分级:** 根据世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性不良反应分级标准将血小板严重程度分为5级, 分为: 0级:  $100 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$ ; 1级:  $75 \times 10^9/L - 100 \times 10^9/L$ ; 2级:  $50 \times 10^9/L - 75 \times 10^9/L$ ; 3级:  $25 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$ ; 4级:  $0 \times 10^9/L - 25 \times 10^9/L$ 。1级为轻度, 2级为中度, 3、4级为重度<sup>[4]</sup>。

**统计学处理** 资料分析采用SPSS23.0统计学软件, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两独立样本比较采用 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 本研究共纳入符合入组条件的肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者66例(男42例, 女24例), 其中rhIL-11治疗组患者42例, rhTPO治疗组患者24例, 病因涉及两组治疗前的各项指标差异无统计学意义(表1)。

**2.2 rhIL-11与rhTPO两组治疗前及治疗后血小板数值变化** rhIL-11治疗前血小板平均值 $31.43 \times 10^9/L \pm 11.50 \times 10^9/L$ , 平均治疗时间为 $6.82 \text{ d} \pm 3.51 \text{ d}$ , 治疗后血小板数值为 $40.31 \times 10^9/L \pm 16.40 \times 10^9/L$ , 平均升高幅度为 $5.95 \times 10^9/L \pm 12.31 \times 10^9/L$ , rhTPO治疗前血小板为 $29.75 \times 10^9/L \pm 10.49 \times 10^9/L$ , 平均治疗时间为 $8.33 \text{ d} \pm 2.73 \text{ d}$ , 治疗结束后血小板数值为 $75.25 \times 10^9/L \pm 38.22 \times 10^9/L$ , 平均升高幅度为 $45.92 \times 10^9/L \pm 37.47 \times 10^9/L$ , rhTPO治疗后血小板平均升高幅度明显高于rhIL-11治疗组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

**2.3 rhIL-11和rhTPO两组不同时间点血小板**



表 1 rhIL-11和rhTPO两治疗组基本情况比较

	rhIL-11	rhTPO	P值
研究对象(n)	42	24	
男/女	28/14	14/10	0.42
年龄(岁)	51.84 ± 8.93	53.33 ± 10.74	0.55
治疗时间(d)	6.82 ± 3.51	8.33 ± 2.73	0.12
血小板基数(× 10 <sup>9</sup> /L)	31.43 ± 11.50	29.75 ± 10.49	0.88
Child - Pugh分级	A/B(39/3)	A/B(20/4)	0.25

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 2 治疗前后两组血小板数值比较 (mean ± SD, × 10<sup>9</sup>/L)

	治疗前	治疗后 <sup>1</sup>	平均升高幅度	P值
rhIL-11组	31.43 ± 11.50	40.31 ± 16.4	5.95 ± 12.31	0.0050
rhTPO组	29.75 ± 10.49	75.25 ± 38.22	45.92 ± 37.47	0.0002
P值	0.85	<0.0001	<0.0001	

<sup>1</sup>每例患者各自治疗疗程中最后1d的血小板数值. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 3 两组不同时间点(3、5、7、10 d)血小板数值 (mean ± SD, × 10<sup>9</sup>/L)

	治疗前	3 d	5 d	7 d	10 d
rhIL-11	31.43 ± 11.50	32.64 ± 11.12	37.00 ± 10.87	38.06 ± 10.00	47.20 ± 15.84 <sup>a</sup>
rhTPO	29.75 ± 10.49	41.33 ± 11.66	54.67 ± 23.90	73.00 ± 33.07 <sup>a</sup>	109.25 ± 53.84 <sup>a</sup>
P值	0.85	0.720	0.001	<0.0001	0.002

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗前. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

变化情况比较 rhIL-11组治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别为 $32.64 \times 10^9/L \pm 11.12 \times 10^9/L$ 、 $37.00 \times 10^9/L \pm 10.87 \times 10^9/L$ 、 $38.06 \times 10^9/L \pm 10 \times 10^9/L$ 、 $47.22 \times 10^9/L \pm 15.84 \times 10^9/L$ ; rhTPO治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别是 $41.33 \times 10^9/L \pm 11.66 \times 10^9/L$ 、 $54.67 \times 10^9/L \pm 23.90 \times 10^9/L$ 、 $73.00 \times 10^9/L \pm 33.07 \times 10^9/L$ 、 $109.25 \times 10^9/L \pm 53.84 \times 10^9/L$ . 其中rhIL-11治疗组的第10天血小板数值较治疗前有明显升高( $P<0.05$ ), 而在rhTPO治疗的第7天血小板数值较治疗前有明显升高( $P<0.05$ ), 且两组在第7天至10天有显著差异, rhTPO组血小板明显高于rhIL-11组(表3).

两组均在治疗开始后的第3天血小板开始升高, 于第10天达到最大值. rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了4%、18%、21%、50%; rhTPO组第3、

5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了39%、84%、145%、267%(图1).

2.4 rhIL-11及rhTPO在治疗重度血小板减少中的疗效比较 rhIL-11治疗重度血小板减少, 平均治疗时间为 $6.69 d \pm 3.35 d$ , 治疗前血小板为 $28.51 \times 10^9/L \pm 9.03 \times 10^9/L$ , 治疗后血小板为 $35.11 \times 10^9/L \pm 12.60 \times 10^9/L$ , 差异无统计学意义( $P<0.05$ ), 相比rhIL-11, rhTPO治疗重度血小板减少, 治疗前血小板数值是 $29.75 \times 10^9/L \pm 10.38 \times 10^9/L$ , 治疗后血小板数值 $75.25 \times 10^9/L \pm 38.22 \times 10^9/L$ , 相比治疗前血小板数值升高了153%, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 且平均治疗时间为 $8.33 d \pm 2.73 d$ , 与rhIL-11治疗时间差异无统计学意义(表4).

2.5 rhIL-11和rhTPO两组总体有效率比较 以血小板计数作为疗效评判的指标, 治疗结束后rhIL-11组治疗有效例数为31例, 有效率为75%,

创新盘点

本研究分别从治疗前后、治疗中的多个时间点、不同严重程度以及总体有效率等多方面研究比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进患者的血小板数量的影响, 为临床应用提供了可靠依据.



# 应用要点

本研究观察比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的治疗效果, 短期内提升血小板的疗效确切, 为临床应用提供了依据。

表 4 rhIL-11及rhTPO对重度血小板减少疗效比较 (mean  $\pm$  SD,  $\times 10^9/L$ )

	治疗前平均值	治疗后平均值	P值
rhIL-11组	28.51 $\pm$ 9.03	35.11 $\pm$ 12.60	0.1120
rhTPO组	29.75 $\pm$ 10.38	75.25 $\pm$ 38.22	0.0002
P值	0.12	0.002	

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

表 5 rhIL-11与rhTPO总体疗效比较 (%)

	显效	良效	进步	无效	有效率
rhIL-11	0	4	27	11	75
rhTPO	4	13	7	0	100

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

rhTPO组有效例数为24例, 有效率为100%, rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症有效率的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表5)。

**2.6 rhIL-11及rhTPO对血红蛋白的影响** rhIL-11组治疗前血红蛋白基线平均水平为110.97 g/L  $\pm$  24.91 g/L, 治疗期间血红蛋白数值呈下降趋势, 治疗后平均值为104.2 g/L  $\pm$  9.36 g/L, 治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示rhIL-11可能引起血红蛋白的下降; rhTPO组治疗前后血红蛋白水平差异无统计学意义。

**2.7 rhIL-11及rhTPO对白细胞的影响** rhIL-11治疗前, 患者白细胞平均水平为 $2.70 \times 10^9/L \pm 1.31 \times 10^9/L$ , 治疗期间白细胞水平持续上升, 最高平均水平为 $5.34 \times 10^9/L \pm 1.53 \times 10^9/L$ , 恢复至正常范围, 平均治疗时间结束后白细胞水平为 $3.37 \times 10^9/L \pm 1.69 \times 10^9/L$ , 治疗前后白细胞水平无统计学意义; rhTPO治疗前白细胞平均值是 $3.07 \times 10^9/L \pm 1.71 \times 10^9/L$ , 治疗期间白细胞水平同样持续升高, 最高达 $6.17 \times 10^9/L \pm 3.10 \times 10^9/L$ , 平均治疗时间结束后白细胞水平为 $3.72 \times 10^9/L \pm 1.81 \times 10^9/L$ , 差异无统计学意义。

**2.8 两组的的治疗方式对肝功能及凝血常规的影响** rhIL-11和rhTPO两组检测指标AST、ALT、TBIL、PTA治疗前后差异无统计学意义, 说明rhIL-11、rhTPO对肝功能及凝血常规无明显影响。

**2.9 不良反应** rhIL-11治疗组患者出现发热(5/42)、关节疼痛(5/42)、水肿(6/42)、结膜充

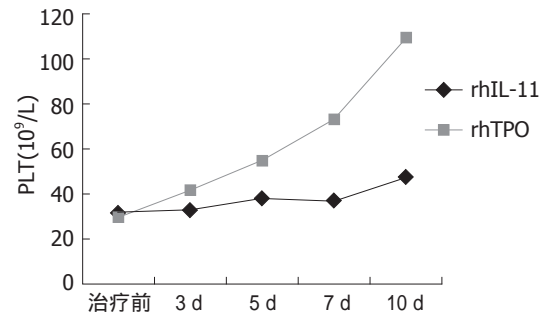


图 1 不同时间点血小板计数情况. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素。

血(1/42)、rhTPO治疗组患者出现发热(3/24)、头晕头痛(1/24); 所有症状在停药后均逐渐缓解. rhTPO治疗组不良反应发生率低于rhIL-11治疗组(16.7% vs 40.5%,  $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

临床中肝硬化伴发血小板减少十分常见, 造成这一结果的原因有很多种, 其主要包括: 脾功能亢进; 血小板生成素水平的降低; 抗血小板自身抗体的存在; 肝炎病毒对骨髓抑制作用; 过量酒精摄入的不良反应; 肝功能减退; 维生素B12、叶酸等摄入不足. 其中脾功能亢进是肝硬化血小板减少的最常见原因, 脾切除是治疗脾功能亢进常用的外科治疗方法, 其优点是适用于巨脾及重度脾功能亢进者, 可降低肝硬化患者的门脉高压, 减少其出血的风险<sup>[5]</sup>, 但是其手术本身存在创伤性大、门静脉血栓形成等弊端; 脾动脉栓塞术作为一种非手术治疗且因其微创、康复快、适用于肝功能较差的患者<sup>[6]</sup>等优点在脾功能亢进中有较广泛的临床应用, 但是其缺点是并发症发生率高; 输注血小板是短时间内提升血小板最直接的方法, 但是易发生输血相关并发症, 同时血源供应较紧缺也限制其临床应用。

白介素-11(interleukin-11, IL-11)作为一种造血因子, 具有促进骨髓造血干细胞和巨核细胞前体细胞增殖, 诱导巨核细胞成熟分化, 继而增加血小板数量的作用<sup>[7]</sup>. rhIL-11由美国GI公司通过基因工程研制成功并经食品及药物管理局批准上市, 目前在国内外主要应用于肿瘤化疗所致血小板减少, 而且研究表明在化疗所致血小板减少中rhIL-11能显著降低血小板下降幅度<sup>[8,9]</sup>, 同时也不会改变化疗药物的抗癌活性<sup>[10]</sup>. 对于再生障碍性贫血及难治性



特发性血小板减少症等血液系统疾病, rhIL-11也有较好的效果<sup>[11,12]</sup>。对于改善肝硬化脾功能亢进患者手术治疗前血小板水平也有较好疗效, 治疗后血小板总有效率为64%(14/22)<sup>[13]</sup>。本研究表明在42例肝硬化血小板减少症患者中, rhIL-11治疗能提高肝硬化患者血小板水平, 升高幅度为28.3%, 改善血小板有效率达75%, 主要是对于中度血小板减少的效果良好。该结果产生的机制主要是rhIL-11作用于骨髓造血细胞, 促进其增殖, 诱导巨核细胞的成熟和分化, 诱导粒细胞增多, 促进血小板的生长从而增加外周血小板数量。对于rhIL-11降低血红蛋白水平的研究结果与Ghalib等<sup>[14]</sup>的研究结果一致, 可能是因为血浆容量增加的原因特别是肾脏的钠水潴留, 造成稀释性贫血, 血红蛋白的降低尽管常见但是没有太大的临床意义<sup>[15]</sup>。对于重度血小板减少的患者本研究表明rhIL-11的治疗效果欠佳, 可能原因是因为重度血小板减少患者的巨核细胞系损害严重, 对于rhIL-11的治疗不敏感。

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)促进巨核细胞的增殖分化成熟, 直接作用于造血干细胞, 调控血小板生成的各个阶段, 进而提升血小板数量<sup>[16]</sup>。rhTPO是通过基因组技术表达提纯的一种全长糖基化蛋白分子, 与天然TPO具有相同功效即升高血小板水平。rhTPO在肿瘤化疗后血小板减少的患者中能够减轻血小板下降程度, 缩短血小板减少持续时间<sup>[17]</sup>。在治疗特发性血小板减少性紫癜rhTPO也具有明确的疗效<sup>[18]</sup>。我们前期一些研究数据提示病毒性肝炎肝硬化患者应用rhTPO治疗可以显著提升血小板数量, 3、5、7 d血小板计数达到 $50 \times 10^9/L$ 的有效率分别为12.50%、45.83%及70.83%。本研究在前期研究的基础上进一步研究rhTPO和rhIL-11肝硬化血小板减少患者中的疗效差异, 结果表明rhTPO和rhIL-11均可短期内有效提高肝硬化脾功能亢进患者的血小板水平, 但是rhTPO起效时间更快, 尤其对于重度血小板减少rhTPO疗效较明显, 其可能原因是rhTPO早期造血系统调控中要优于rhIL-11<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>显示在巨核细胞发育初始阶段TPO可促进前体细胞乙酰胆碱酯酶的活性, 进一步促进乙酰胆碱酯酶阳性细胞的有丝分裂, 这一作用要比IL-11大的多, 在巨核细胞分化成熟阶段TPO还可以促进细胞区与边缘

区分裂形成无核的血小板, 而IL-11无此作用。陈朴等<sup>[21]</sup>和王延朋<sup>[22]</sup>的研究同样显示在脓毒症以及化疗相关的血小板减少患者中, rhTPO在促进血小板计数恢复方面要优于rhIL-11。

rhIL-11与rhTPO均能短期提高肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者的血小板水平, 但rhTPO提升血小板时间更快且对于重度血小板减少的效果要更明显, 二者在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的患者中均具备良好的安全性。这就为临床中肝硬化患血小板减少的患者带来更多的治疗选择, 特别是对于不适合做肝移植或脾切除的患者, 值得临床推荐。本研究病例数较少, 尚需进一步在临床实践中验证。

#### 4 参考文献

- 1 左新年, 刘平. 白介素-11治疗肝硬化所致血小板减少症. 实用临床医学 2005; 6: 26-27
- 2 Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100: 3457-3469 [PMID: 12411315 DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457]
- 3 青虎. 肝硬化诊断治疗与新进展. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2016; 16: 143
- 4 Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 1000-1007 [PMID: 18433919 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009]
- 5 卢武胜, 贺庆, 郑志勇, 吴少平, 徐大伟. 脾动脉栓塞与脾切除的对比分析. 介入放射学杂志 2006; 15: 399-401
- 6 朱鹏, 何登明, 王宇明. 肝硬化脾功能亢进时脾切除术的重新评价. 肝脏 2013; 18: 258-261
- 7 Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, Schuster MW, Overmoyer B, Graham M, Cai B, Beach KJ, Loewy JW, Kaye JA. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3368-3377 [PMID: 9363868]
- 8 陈栋晖, 吴晴. 重组人白介素-11治疗化疗引起的血小板减少症的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2007; 14: 1506-1507
- 9 李亚荣, 夏大文, 胡春梅, 赵雷. 白细胞介素-11治疗肿瘤化疗后血小板减少47例临床观察. 中国肿瘤生物治疗杂志 2004; 11: 298-298 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2004.04.016]
- 10 Saitoh M, Taguchi K, Momose K, Suga K, Yamazaki N, Ono C, Suzuki T, Takeuchi O, Yasuda S, Miyata K. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 161-166 [PMID: 11862431 DOI: 10.1007/s00280-001-0387-1]
- 11 商安芳, 郭静明, 商建东, 刘小慧, 艾红, 朱磊, 曾一琴. 重组人白介素11治疗前期再生障碍性贫血的血小板减少的初步观察. 中国实验血液学杂志 2005;

#### □名词解释

重组人血小板生成素(rhTPO): 是一种全长糖基化修饰的糖蛋白分子, 利用基因重组技术, 由中国仓鼠卵巢细胞表达提纯而成, 与天然TPO具有相似的升高血小板的作用; 重组人白介素-11(rhIL-11): 是一种非特异造血生长因子, 通过基因工程研制而成, 能够促进骨髓造血干细胞及巨核系祖细胞的增殖, 进而增加血小板和巨核细胞的数量。



□ 同行评价

文章立题新颖, 实验设计合理, 具有临床指导价值, 全文流畅, 逻辑性、科学性均强, 目前国内尚未见相关报道。

- 13: 151-153
- 12 孙川, 李倩. 白介素-11在难治性特发性血小板减少性紫癜中的临床应用. 现代预防医学 2012; 39: 6031-6032
- 13 朱宝玲, 姚荣欣, 夏轶姿, 金粟名. 重组人白介素-11在肝硬化脾功能亢进患者中的术前应用. 实用医学杂志 2008; 24: 1805-1806
- 14 Ghalib R, Levine C, Hassan M, McClelland T, Goss J, Stribling R, Seu P, Patt YZ. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1165-1171 [PMID: 12717398 DOI: 10.1053/jhep.2003.50160]
- 15 Smith JW. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 41-47 [PMID: 11033837]
- 16 McDonald TP. Thrombopoietin. Its biology, clinical aspects, and possibilities. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 8-21 [PMID: 1550268 DOI: 10.1097/00043426-199221000-00002]
- 17 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 韩少梅, 单渊东. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验. 中国医学科学院学报 2004; 26: 437-441
- 18 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 侯明, 吴德沛, 沈志祥, 卢锡京, 李艳, 陈协群, 牛挺, 孙慧, 于力, 王昭, 张茵, 常乃柏, 张高魁, 赵永强. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验. 血栓与止血学 2010: 149-153
- 19 王梅, 王雅杰. 细胞因子对造血干/祖细胞在体外扩增作用的研究进展. 中国癌症杂志 2000; 10: 87-89
- 20 刘一平. 血小板生成素及其临床应用前景. 中国生物工程杂志 1998; 18: 21-25
- 21 陈朴, 叶克俭, 郑宇. 重组人血小板生成素与白介素-11对脓毒症相关性血小板减少症的疗效比较. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2840-2842
- 22 王延朋. 白介素-11对比重组人血小板生成素在化疗后血小板减少中的临床研究. 中国实用医药 2015; 10: 181-182

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 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、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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



## 肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲, 宁波开发区中心医院消化内科  
浙江省宁波市 315800

郑馨梅, 主管护师, 主要从事传染病护理的研究。

作者贡献分布: 此课题由郑馨梅设计; 研究过程及数据分析由郑馨梅、武守国及魏玲玲共同实施完成; 本文写作由郑馨梅完成。

通讯作者: 郑馨梅, 主管护师, 315800, 浙江省宁波市北仑区  
华山路666号, 宁波开发区中心医院消化内科。  
2830440184@qq.com  
电话: 0574-86877130

收稿日期: 2016-09-17  
修回日期: 2016-10-14  
接受日期: 2016-10-24  
在线出版日期: 2016-12-08

### Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures

Xin-Mei Zheng, Shou-Guo Wu, Ling-Ling Wei

Xin-Mei Zheng, Shou-Guo Wu, Ling-Ling Wei, Department of Gastroenterology, Ningbo Development Zone Center Hospital, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xin-Mei Zheng, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Ningbo Development Zone Center Hospital, 666 Huashan Road, Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. 2830440184@qq.com

Received: 2016-09-17  
Revised: 2016-10-14  
Accepted: 2016-10-24  
Published online: 2016-12-08

### Abstract

AIM

To identify factors influencing perioperative

uncertainty in illness in patients with liver cancer and evaluate the impact of systemic nursing intervention on quality of life and uncertainty in illness in patients with liver diseases before and after surgery.

### METHODS

Two hundred patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical treatment at our hospital between January 2012 and January 2016 were reviewed retrospectively. They were divided into either an experimental group or a control group. The experimental group received systemic nursing intervention on the basis of routine care, and the control group received routine care only. Patients were administered the first questionnaire in the second day after admission, and the second questionnaire in the day before discharge. Mishel's Uncertainty in Illness Scale and the Chinese version of EORTC QLQ-C3 form were used to assess uncertainty in illness and quality of life, respectively.

### RESULTS

The score of uncertainty in illness and scores of "ambiguity" and "complexity" were significantly influenced by education level, household income, source of medical expenses, and surgical method ( $P < 0.05$ ), but were unrelated to age, sex, marital status, or place of residence ( $P > 0.05$ ). After systematic nursing intervention, the score of uncertainty in illness and "ambiguity" score were decreased significantly compared with the control group ( $P < 0.05$ ). After systematic nursing intervention, scores of general health situation, emotional function, role function and cognitive function in the experimental group were significantly

■背景资料  
癌症是一种慢性身心疾病, 疾病不确定感在癌症患者中普遍存在, 疾病不确定感会使患者产生焦虑、抑郁等不良的心理状态, 降低应对疾病的能力, 影响疾病的康复进程, 降低患者生活质量。

□同行评议者  
乔晓斐, 副主任护士, 安徽省立医院



#### 研究前沿

有效的护理干预可以降低癌症患者的疾病不确定感。因此, 在临床工作中责任护士应注意观察患者的个性特征和心理状态, 重视评估患者的疾病不确定感及来源, 采取针对性方法进行护理干预, 帮助患者寻求应对疾病的策略, 激发患者对生活的希望, 慢慢适应疾病治疗过程中产生的压力和痛苦, 采取积极的应对方式, 降低疾病不确定感。但是, 针对癌症患者病程较长的特点, 如何制定连续性、规范化、个性化、系统化的干预措施, 并将干预措施延续至患者出院之后, 推广至社区, 帮助处于诊断初期、手术前后阶段、化疗期间、出院后等各个阶段癌症患者降低疾病不确定感, 提高患者生活质量, 将有待于进一步研究。

increased compared with the control group ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Systematic nursing intervention can improve uncertainty in illness and dimension scores and increase the quality of life of patients with liver cancer undergoing operation.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Uncertainty in illness; Systemic nursing; Quality of life

Zheng XM, Wu SG, Wei LL. Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4615-4620 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4615>

#### 摘要

##### 目的

通过Mishel量表及生活质量核心量表QLQ-C30对系统性护理干预前后的效果进行比较, 讨论护理干预对肝癌手术患者前后疾病的 uncertainty 及生活质量的影响, 为系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据。

##### 方法

选取2012-01/2016-01宁波开发区中心医院收治的200例肝癌手术治疗的, 以随机实验参照原则分为实验组(100例)和对照组(100例), 实验组在常规护理基础上对患者进行系统性护理干预, 对照组在常规护理干预。患者入院第2天进行第1次问卷调查, 出院前1 d进行第2次问卷调查。采用Mishel疾病不确定感量表、癌症患者生活质量核心量表QLQ-C30中文版作为测定疾病不确定感和生活质量的评价标准。

##### 结果

通过对实验组和对照组的问卷调查, 肝癌患者疾病不确定感得分和不明性维度得分、复杂性维度得分与不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源、手术方法有关( $P < 0.05$ ), 而与年龄、性别、婚姻状况、居住地无关( $P > 0.05$ )。经过系统性护理干预后, 实验组患者疾病不确定感得分、不明性维度得分与对照组比较, 得分明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功

能与对照组比较, 得分明显提高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 结论

系统性护理干预可以改善肝癌手术患者的疾病不确定感得分, 提高患者的生活质量。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 疾病不确定感; 系统性护理; 生活质量

**核心提要:** 本实验通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 分析系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的 uncertainty 及生活质量的影响。

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲. 肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策. *世界华人消化杂志* 2016; 24(34): 4615-4620 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4615>

#### 0 引言

肝癌具有高侵袭、转移早、易复发、预后差的临床病理特征。我国是全球肝癌发病率最高的国家, 每年全球新发病例总数的55%发生在中国, 目前肝细胞癌的主要治疗方法是以手术为主的综合治疗<sup>[1-3]</sup>。近年来, 随着医学模式向生物-心理-社会的转变, 癌症患者治疗后生活质量的改善程度就成为评价治疗效果和生存期的重要指标, 也是对医疗护理工作效果评价的主要指标之一。患者在患病初期不清楚肝癌的严重程度、不能预测可能采取的治疗方法和对将来生活的影响、缺乏对肝癌相关治疗和护理康复的知识等, 均可能导致肝癌术前患者存在疾病不确定感<sup>[4-7]</sup>。本实验通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 讨论系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的 uncertainty 及生活质量的影响, 为系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据, 同时降低肝癌患者手术前疾病的 uncertainty。现将结果报告如下。

#### 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-01/2016-01宁波开发区中心医院收治的200例肝癌住院患者, 以随机实验



表 1 两组患者基本资料对比 $n(\%)$ 

项目	实验组	对照组	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	53(53)	54(54)	0.317	0.596
女	47(47)	46(46)		
年龄(岁)				
27-45	30(30)	28(28)	3.109	0.781
46-61	43(43)	46(46)		
$\geq 62$	27(27)	26(26)		
文化程度				
初中以下	28(28)	29(29)	0.882	0.547
初中至大专	29(29)	27(27)		
大专以上	43(43)	44(44)		
家庭月收入(元)				
<2000	34(34)	35(35)	1.519	0.825
2000-4000	30(30)	31(31)		
>4000	36(36)	34(34)		
医疗费用				
医保	35(35)	34(34)	4.927	0.872
新农合	51(51)	50(50)		
自费	14(14)	16(16)		

参照原则分为实验组(100例), 对照组(100例)。200例患者中, 病理类型为肝细胞癌者159例(79.5%), 胆管细胞癌者34例(17.0%), 混合细胞癌者7例(3.6%); 开腹肝切除术者127例(63.4%), 腹腔镜下肝切除术者50例(25.0%), 肝癌微波消融术者13例(11.6%)。两组研究对象基本资料对比差异无统计学意义(表1)。

## 1.2 方法

1.2.1 实验分组及纳入标准: 纳入标准<sup>[8]</sup>: 病理期(肝外或肝内)确认为原发性肝癌, 有肝癌占位性病变或大肿块, DCP、GGT II、AFU、CA199呈阳性者, 肝癌有肯定的肝外转移病灶包含血性腹水但无转移性肝癌者, 肿瘤2-3个, 最大直径>3 cm, 或肿瘤数目>3个, 血管、肝外侵犯者, 年龄需超过18岁, Karnofsky评分超过60分(包括60分), 心、肺、肾以及骨髓正常者, 排除患者有精神病史或缺乏沟通能力。本研究获宁波开发区中心医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

按照实验设计标准, 选择符合纳入标准肝癌患者200例, 采用随机分配方案的隐藏, 即按顺序编码、密封、装入不透光的牛皮纸中, 随机的分为实验组和对照组各100例。实验组在常规护理基础上对患者进行系统性护理干

预, 对照组在常规护理基础上对患者不进行系统性护理干预。系统护理主要为: (1)麻醉苏醒期间, 加强患者管理, 安置患者在安静与舒适苏醒室内, 由专门护士负责患者护理, 以促进患者术后恢复; (2)在护理切口方面, 从传统纱布覆盖, 改为防水型美敷伤口敷料覆盖; (3)镇痛泵要麻醉师和负责护士使用和调试, 当难忍切口疼痛时, 在确保剂量安全的前提下, 由责任护士适当调大镇痛泵, 还可对患者进行按摩, 以缓解疼痛; (4)指导患者进行深呼吸运动, 在吸气同时使小腹隆起, 不断增加屏气时间, 然后再慢慢呼出<sup>[9]</sup>; (5)为处理患者腹胀情况, 促进患者胃肠功能恢复, 鼓励患者用温水泡脚<sup>[10]</sup>, 达到促进肠胃蠕动的目的。

1.2.2 干预标准: 所选病例均具有肝癌的干预标准: 具有明显的肝癌特征所表现的疾病不确定感及其生活质量的研究分析的特点。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据处理, 患者疾病及治疗相关信息、一般资料采用频数与百分比进行描述; 不同年龄、婚姻状况、文化程度、居住地、收入状况、医疗费用来源、手术方式的疾病不确定感及各维度得分比较采用单因素方差分析; 患者疾病不确定感、生活质量使用均数和标准差进行描述; 对不同性别的肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分比较采用独立本 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分 200例肝癌手术患者, 疾病不确定感得分在46-95分之间, 平均74.3分 $\pm$ 8.21分, 总体处于中等水平, 不明确性维度得分高于复杂性维度得分(表2)。

### 2.2 肝癌手术患者疾病不确定感的影响因素

2.2.1 不同文化程度肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同文化程度(小学及以下、中学、专科以上)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: 专科以上文化程度患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分显著低于小学及以下、中学组患者的得分, 文化程度越高得分越低, 在不同文化程度组肝癌患者之间差异有统

### 创新点

创造性的通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 分析系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的不确定感及生活质量的影响, 以期对系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据, 打破了传统性的临床研究, 简单、快捷、方便, 减少了人力物力的浪费。



■名词解释

疾病不确定感: 是护理学众多理论之一, 由美国护理学家Mishel于1988年在护理杂志上提出, 是指缺乏判定与疾病有关事物的能力, 无法准确的预测疾病的结果, 疾病不确定感不是固定的, 会在疾病的发展过程中随着时间的变化而变化, 个体应对不确定感的关键在于采取适当的策略适应整个疾病过程; 不明确性维度: 是指对疾病状态的模糊不清, 如对疾病的病程状态、疾病及治疗对未来影响的不明确; 复杂性维度是因治疗和护理的复杂性而产生的。

表 2 肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分 (mean ± SD)

变量	对照组		实验组		P值	t值
	干预前	干预后	干预前	干预后		
不确定感	72.8 ± 7.34	73.6 ± 6.21	74.3 ± 6.25	66.2 ± 6.25	0.046	0.462
不明确性	45.2 ± 5.29	40.5 ± 4.38	42.3 ± 4.35	36.2 ± 3.68	0.034	2.881
复杂性纬度	26.5 ± 3.60	24.6 ± 2.68	24.3 ± 2.16	19.9 ± 2.56	0.022	1.389

表 3 不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源肝癌患者疾病不确定感得分比较 (mean ± SD)

变量	疾病不确定感	不明确性	复杂性
文化程度			
小学及以下	77.15 ± 8.42	48.18 ± 6.40	29.06 ± 3.61
中学	74.26 ± 7.89	44.29 ± 6.13	25.83 ± 6.48
专科以上	69.68 ± 7.81	40.39 ± 6.77	23.51 ± 6.07
P值	0.038	0.043	0.028
t值	2.351	4.393	1.037
家庭收入(元)			
<2000	80.25 ± 7.52	49.68 ± 7.21	29.36 ± 2.21
2000 - 4000	76.26 ± 8.09	44.39 ± 6.73	26.81 ± 4.38
>4000	72.38 ± 8.31	41.29 ± 5.79	21.72 ± 3.07
P值	0.026	0.013	0.036
t值	0.155	2.387	0.569
医疗费用来源			
医保	72.35 ± 8.82	43.48 ± 5.61	24.63 ± 3.72
新农合	74.76 ± 8.23	43.79 ± 6.23	26.31 ± 4.13
自费	79.58 ± 8.51	47.29 ± 6.83	29.72 ± 2.67
P值	0.039	0.033	0.041
t值	3.815	0.637	1.253

计学意义( $P<0.05$ , 表3).

2.2.2 不同家庭收入肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同家庭收入(<2000元、2000-4000元、>4000元)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: >4000元组患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分显著低于<2000元、2000-4000元组患者的得分, 家庭收入越高得分越低, 在不同家庭收入组肝癌患者之间差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3).

2.2.3 不同医疗费用来源肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同医疗费用来源(医保、新农合、自费)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: 自费组患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性

维度得分明显高于医保、新农合组患者的得分, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表3).

2.3 干预前后两组患者生活质量之间比较 干预前, 两组患者总体健康状况和5种功能领域(情绪功能、角色功能、社会功能、躯体功能、认知功能)之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 经过系统性护理干预后, 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能与对照组比较, 得分明显提高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 社会功能和躯体功能与对照组得分之间差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表4).

3 讨论

自改革开放以来, 人们生活水平得到改善, 饮食结构改变很多, 肝癌的发病率不断上升, 严重影响着我国人民的健康和生活质量. 近年来, 国内外癌症患者疾病不确定感的干预研究成



表 4 干预前后两组患者生活质量之间比较 (mean ± SD)

变量	对照组			实验组		
	干预前	干预后	P值	干预前	干预后	P值
情绪功能	62.8 ± 16.2	60.2 ± 23.0	0.815	61.5 ± 15.6	70.2 ± 18.2	0.024
角色功能	54.3 ± 19.2	52.0 ± 20.9	0.637	52.3 ± 16.8	59.0 ± 20.3	0.031
社会功能	54.2 ± 17.2	56.2 ± 19.6	0.253	54.6 ± 18.2	52.3 ± 18.2	0.048
躯体功能	70.5 ± 18.6	73.5 ± 18.2	0.049	71.6 ± 20.4	77.2 ± 21.5	0.004
认知功能	72.6 ± 23.5	70.2 ± 20.6	0.061	70.6 ± 18.9	79.3 ± 19.3	0.043
总体健康	58.3 ± 16.1	56.2 ± 18.7	0.062	55.8 ± 19.2	69.6 ± 21.6	0.028

## □ 同行评价

本文通过比较分析为系统性护理干预措施的临床应用提供了理论依据, 有一定的价值。

为了焦点, 本研究通过对两组患者干预前后疾病不确定感和生活质量之间进行了比较<sup>[11,12]</sup>。

本研究结果显示疾病不确定感得分和不明确定性维度得分、复杂性维度得分与不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源、手术方式有关, 而与年龄、性别、婚姻状况、居住地之间差异无统计学意义。本研究结果显示200例肝癌患者总体生活质量为56.8分±18.3分, 属于中等偏下水平。本研究通过对两组患者干预前后疾病不确定感和生活质量之间进行了对比, 经过系统性护理干预后, 实验组患者复杂性维度得分与对照组得分之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 疾病不确定感得分、不明确定性维度得分与对照组比较, 得分明显下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究对干预前后两组患者生活质量进行了比较, 干预前, 两组患者总体健康状况和5种功能领域之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 经过系统性护理干预后, 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能与对照组比较, 得分明显提高; 社会功能和躯体功能与对照组得分之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 肝癌患者疾病不确定感总分与情绪功能、角色功能、社会功能、躯体功能、认知功能、总体健康情况呈显著负相关<sup>[13-15]</sup>。经过系统性护理干预后, 实验组患者疾病不确定感得分、不确定性维度得分显著下降; 患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能得分显著提高。本研究采用系统性护理干预方法, 强调对肝癌患者进行个体化、综合性心理干预、健康教育和社会支持系统干预, 目的在于改善肝癌患者的疾病不确定感和生活质量。

总之, 通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 系统性护理干预可显著降低患者的疾病不确定感, 对提高患者的生活质

量有重要作用, 值得临床关注。

## 4 参考文献

- 陈建国, 陆建华. 国内外癌症防治现状. 肿瘤 2013; 27: 755-759
- Mishel MH, Braden CJ. Finding meaning: antecedents of uncertainty in illness. *Nurs Res* 1988; 37: 98-103, 127 [PMID: 3347527 DOI: 10.1097/00006199-198803000-00009]
- 徐丹, 陈力. 系统护理对胃癌术后住院患者疾病不确定感影响的研究. 中国现代医生 2014; 52: 73-75
- 包雪青, 王丽娟, 金益曼. 乳腺癌患者疾病不确定感实施护理干预的效果. 中国现代医生 2011; 10: 3
- 赖慧伦, 林淑媛, 叶淑慧. 肝癌患者不确定感、生活品质及其相关因素之探讨. 护理杂志 2007; 54: 41-52
- Mishel MH, Germino BB, Belyea M, Stewart JL, Bailey DE, Mohler J, Robertson C. Moderators of an uncertainty management intervention: for men with localized prostate cancer. *Nurs Res* 2003; 52: 89-97 [PMID: 12657984 DOI: 10.1097/00006199-200303000-00005]
- Sammarco A, Konecny LM. Quality of life, social support, and uncertainty among Latina and Caucasian breast cancer survivors: a comparative study. *Oncol Nurs Forum* 2010; 37: 93-99 [PMID: 20044344 DOI: 10.1188/10.ONF.93-99]
- 吴航洲, 李峥. 乳腺癌病人疾病不确定感的研究进展. 中华护理杂志 2005; 40: 389-391
- Horrell T. Active surveillance in prostate cancer: a concept analysis. *J Clin Nurs* 2016; 25: 1166-1172 [PMID: 26786713 DOI: 10.1111/jocn.13111]
- 许淑莲, 黄秀梨. Mishel疾病不确定感量表之中文版测试. 护理研究 2014; 4: 59-68
- 肖向莉, 王亚珍. 强化社会支持对癌症患者及其家属疾病不确定感的影响研究. 护理实践与研究 2012; 6: 3-5
- 金晓燕, 雷虹, 胡美华. 结直肠癌患者术后化疗期间癌因性疲乏与疾病不确定感的相关性分析. 护理管理杂志 2011; 11: 3-4
- Gil KM, Mishel MH, Belyea M, Germino B, Porter LS, Clayton M. Benefits of the uncertainty management intervention for African American and White older breast cancer survivors: 20-month outcomes. *Int J Behav Med* 2006; 13: 286-294 [PMID: 17228986 DOI: 10.1207/s15327558]
- Feng M, Brunner TB, Ben-Josef E. Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Cancer: Effective Therapy With Minimal Impact on Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 26-28 [PMID: 26279021 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.045]



- 15 Ng V, Nicholas D, Dhawan A, Yazigi N, Ee L, Stormon M, Gilmour S, Schreiber R, Taylor R, Otley A. Development and validation of the pediatric liver transplantation quality of life:

a disease-specific quality of life measure for pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr* 2014; 165: 547-555.e7 [PMID: 24976329 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.024]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

### 1 修回稿信件

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

### 2 稿件修改

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

### 3 版权

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



## 1 投稿总则

**1.1 性质** 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《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。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

**1.2 栏目** 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

**2.1 总体标准** 文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, 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)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

**2.2 名词术语** 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,

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

**2.3 外文字符** 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_2$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (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),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  CT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** 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 $M_r$  30 000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+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , 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, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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; 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. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)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** (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则<sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05, <sup>f</sup>*P*<0.01等.

**2.6 数字用法** 遵照国家标准GB/T 15835-1995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g, 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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1486800.475 65. 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 稿件格式

**3.1 题名** 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 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. 世界华人消化杂志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 同行评议者** 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com



《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

**3.8 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

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

**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”。

**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

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

**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

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

**3.10 中文摘要** 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

**3.11 正文标题层次** 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:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 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。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

**志谢** 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

**4 参考文献** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近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: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: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。

**5 网络版的发表前链接** 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

[baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx](http://baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx)。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要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,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

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

**6.2 稿件修改** 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

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

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



2016年国内国际会议预告

- 2016-01-21/23  
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://gicasymp.org/>
- 2016-02-20/24  
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)  
会议地点: 日本  
联系方式: <http://www.apasl2016.org/>
- 2016-03-04/05  
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://aemg.unige.ch/>
- 2016-03-09/11  
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.aihcc.com/>
- 2016-03-10/12  
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)  
会议地点: 瑞士  
联系方式: <http://www.ncgicc.com/>
- 2016-03-16/19  
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.sages.org/>
- 2016-04-13/17  
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2016-04-16/20  
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aacr.com.cn/>
- 2016-04-30/05-04  
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.ascrs.org/>
- 2016-05-21/24  
2016年美国消化疾病周(DDW)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28  
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)  
会议地点: 希腊  
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2016-06-03/07  
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://am.asco.org/>
- 2016-06-09/12  
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.io-central.org/>
- 2016-06-14/17  
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)  
会议地点: 捷克  
联系方式: <http://www.esgar.org/>
- 2016-06-15/18  
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://eaes.info/>
- 2016-09-14/17  
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)  
会议地点: 加拿大  
联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>
- 2016-09-23/25  
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)  
会议地点: 印度  
联系方式: <http://www.isucrs.org/>
- 2016-10-05/08  
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)  
会议地点: 加拿大  
联系方式: <http://www.aihcc.com>
- 2016-10-07/11  
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)  
会议地点: 丹麦  
联系方式: <http://www.esmo.org/>
- 2016-10-15/19  
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)  
会议地点: 奥地利  
联系方式: <http://www.ueg.eu/>
- 2016-11-02/05  
2016年亚太消化病周(APDW)  
会议地点: 日本  
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16  
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>



丁惠国 教授  
首都医科大学附属北京佑安医院

丁永斌 主任医师  
南京医科大学第一附属医院普外科

房学东 教授  
吉林大学中日联谊医院普通外科

冯百岁 教授  
郑州大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授  
上海浦东新区周浦医院消化科

龚作炯 教授  
武汉大学人民医院感染科

郭强 主任医师  
云南省第一人民医院

郝英霞 主任医师  
保定市第一中心医院消化科

胡兵 副研究员  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

季光 教授  
上海中医药大学脾胃病研究所

江丽萍 副主任护师  
浙江省中医院

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院

蓝宇 教授  
北京积水潭医院

李成刚 副教授  
解放军总医院肿瘤外科

李哲夫 主任医师  
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

刘凤斌 教授  
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘江文 主任医师  
石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

刘展 主任医师  
湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

陆建波 主任医师  
昆明医科大学第一附属医院病理科

罗茂 副研究员  
西南医科大学药物研究中心

马久红 副主任护师  
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马赞 副教授  
首都医科大学

梅武轩 教授  
湖北科技学院

门秀丽 教授  
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

宁钧宇 副研究员  
北京市疾病预防控制中心

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

孙星 副主任医师  
上海交通大学附属第一人民医院

唐世刚 教授  
湖南省人民医院



## 志谢

唐映梅 副主任医师  
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王德盛 教授  
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师  
湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王友亮 副研究员  
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王玉娟 主任护师  
首都医科大学电力教学医院

韦键 主管护师  
北京友谊医院

肖秀英 副主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院

谢晓芬 主管护师  
山西省人民医院

杨宗保 副教授  
厦门大学医学院中医系

臧潞 副主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师  
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授  
天津医科大学总医院

张婷 副主任医师  
上海市儿童医院消化感染科

张志宏 副主任医师  
四川省人民医院消化内科

郑虹 主任医师  
天津市第一中心医院外科

郑建明 教授  
第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授  
第四军医大学西京消化病医院消化外科

钟英强 教授  
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周新民 教授  
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱新宇 教授  
山西医科大学第一医院传染病科





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

