

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年1月8日 第25卷 第1期 (Volume 25 Number 1)

二零一七年一月八日

第二十五卷

第一期



1/2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《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
王范本教授
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
陈洪刚教授
陈明镛教授
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
杜雅菊教授
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
管向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
潘秀珍教授
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
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师

范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小红教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
傅红副教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
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
冯金生教授
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
邢丹青教授
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
郭湘潭教授
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
马赟副教授
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
祝晨陈教授

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
陈之初教授
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
聂颺副主任医师
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
徐克成教授
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
张佃主任医师
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
任刚副主任医师
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
邸卓生主任医师
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
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
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
林浩副教授
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
李琬主任护师
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
王红香主任护师
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
张浩副主任护师
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
周霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

- 1 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治
周晓艳, 褚传莲
- 7 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展
张莉, 张福奎
- 17 干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望
姚鹏
- 23 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎
金博
- 31 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来
黄源春, 谭学瑞

基础研究

- 43 宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响
侯卓成, 白鲁根, 李卫强
- 49 苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响
蒋玉杰, 吴亚云
- 56 3T3-L1细胞中FoxO1基因沉默对高分子量脂联素表达的影响
沈震, 刘旭东, 赵晓芳

临床研究

- 64 广西人群TGF- β 1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析
马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣震, 黎军宏, 张因彪, 郑韦平

- 71 早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

文献综述

- 77 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展

刘玥宏, 徐敬东

- 84 功能性消化不良的相关研究进展

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张晶, 吴溪玮

研究快报

- 91 老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较

郑伟, 张云

临床经验

- 96 FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识

黄涛, 姚红艳, 邓锋, 尔启东

- 102 纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用

贺国文, 赵咏梅, 周洁

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息	42	《世界华人消化杂志》修回稿须知
	63	《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
	70	《世界华人消化杂志》正文要求
	76	《世界华人消化杂志》栏目设置
	90	《世界华人消化杂志》参考文献要求
	95	《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
	101	《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 250013, 山东省济南市历下区解放路105号, 济南市中心医院保健消化科. 主要从事消化系统常见病、多发病及老年性消化系统疾病的诊治, 精于胃食管反流病、老年性便秘、幽门螺杆菌相关性疾病的诊治. 现任中国微循环学会周围血管疾病专业委员会门脉高压学组委员, 山东省医学会老年分会营养学组委员, 山东省免疫学会消化免疫分会委员, 山东省老年医学研究会重症医学分会委员, 山东省老年学学会保健康复分会理事. 现承担山东省自然科学基金计划、山东省科技发展计划3项. 发表论文30余篇, 主编专著1部, 参编著作3部. 获山东省保健科技二等奖, 济南市科技进步二等奖.

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 李瑞芳; 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 2017-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[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: wjgd@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<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.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 1 Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

Zhou XY, Chu CL

- 7 Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir

Zhang L, Zhang FK

- 17 Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives

Yao P

- 23 Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis

Jin B

- 31 Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future

Huang YC, Tan XR

BASIC RESEARCH

- 43 Influence of rat drug containing serum of Ningxia *Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis

Hou ZC, Bai LG, Li WQ

- 49 Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure

Jiang YJ, Wu YY

- 56 Silencing *FoxO1* expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells

Shen Z, Liu XD, Zhao XF

CLINICAL RESEARCH

- 64 Association between TGF- β 1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations: A meta-analysis
Ma XC, Zheng JH, Tang YM, Rong Z, Li JH, Zhang YB, Zheng WP
- 71 Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis
Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ

REVIEW

- 77 Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis
Liu YH, Xu JD
- 84 Research progress on functional dyspepsia
Wang LD, Mao LF, Du XJ, Zhang J, Wu XW

RAPID COMMUNICATION

- 91 Efficacy of primary duct closure vs T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis
Zheng W, Zhang Y

CLINICAL PRACTICE

- 96 Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction
Huang T, Yao HT, Deng F, Er QD
- 102 Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure
He GW, Zhao YM, Zhou J

APPENDIX I – V Instructions to authors
 I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Lian Chu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, 105 Jiefang Road, Lixia District, Ji'nan 250013, Shandong Province, 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: *Rui-Fang Li* 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 January 8, 2017

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: wjgd@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
<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
 © 2017 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. If you do not have web access, please contact the editorial office.

重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治

周晓艳, 褚传莲

周晓艳, 褚传莲, 济南市中心医院保健消化科 山东省济南市 250013

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠病和上消化道早癌的诊治。

基金项目: 济南市2015年临床医学科技创新计划基金资助项目, No. 201503011; 山东省2013年科学技术发展计划基金资助项目, No. 2013G0021804。

作者贡献分布: 本文由周晓艳综述; 褚传莲审校。

通讯作者: 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 250013, 山东省济南市历下区解放路105号, 济南市中心医院保健消化科。
 chuchucl@163.com

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-06-24

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2017-01-08

Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu

Xiao-Yan Zhou, Chuan-Lian Chu, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, Ji'nan 250013, Shandong Province, China

Supported by: 2015 Ji'nan Clinical Medicine Science and Technology Innovation Fund, No. 201503011; 2013 Shandong Provincial Science and Technology Development Program, No. 2013G0021804.

Correspondence to: Chuan-Lian Chu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ji'nan Central Hospital, 105 Jiefang Road, Lixia District, Ji'nan 250013, Shandong Province, China. chuchucl@163.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-06-24

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2017-01-08

Abstract

Psychological factors are closely related to the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and other gastrointestinal diseases. It has been widely accepted that psychological factors play a very important role in refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD). This article reviews the role of psychological factors in the epidemiology, pathogenesis, assessment, and management of RGERD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Psychological factor; Visceral hypersensitivity

Zhou XY, Chu CL. Importance of diagnosis and management of psychological disorders in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 1-6 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1>

摘要

精神心理因素与胃食管反流病、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关, 重视精神心理因素在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中的作用, 成为人们讨论的热点。本文重点对精神心理因素在RGERD

背景资料

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解。除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 这部分患者多合并焦虑、抑郁、睡眠障碍等, 精神心理因素与RGERD的发生发展关系密切。

同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

■ 研究前沿

消化身心健康问题日趋引起消化专家的重视, RGERD与精神心理因素的相互关系是目前研究的热点, 精神心理因素如何通过神经内分泌网络与胃肠道发挥作用, 仍需进一步研究。

患者的流行病学、发病机制中的作用、评估及诊治中的注意事项作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 难治性胃食管反流病; 精神心理因素; 内脏高敏感

核心提要: 精神心理因素通过神经内分泌系统、内脏高敏感、食管上皮细胞间隙扩张等机制在难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)中发挥重要作用。重视精神心理因素的评估与治疗, 可能对RGERD患者的治疗带来新的突破。

周晓艳, 褚传莲. 重视难治性胃食管反流病精神心理因素的诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 1-6 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.1>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见疾病, 其中约10%-40%对质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)抵抗^[1], 即难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)。2014年《中国胃食管反流病共识意见》将RGERD定义为患者采用双倍剂量的PPIs治疗8-12 wk后, 反酸和/或烧心症状无明显缓解。除了酸反流、食管抗反流屏障功能障碍、动力障碍等因素以外, 越来越多的证据提示精神心理因素在RGERD的发病及诊治中起重要作用^[2,3]。本文将主要从RGERD患者精神心理情况的流行病学、精神心理因素影响RGERD患者症状的可能机制以及对RGERD患者的治疗方面进行综述。

1 精神心理因素与RGERD的流行病学

研究发现随着饮食结构的改变、肥胖及幽门螺杆菌根除率的增加, 全球GERD的发病率呈上升趋势, 西欧和北美的发生率约10%-20%^[4,5], 亚洲约5%^[6]。我国略低些, 约3.1%(城镇为2.4%, 农村为3.8%, 广东最低为1.7%, 武汉最高为5.1%)^[7]。与症状和酸反流相关的GERD患者相比, 症状和酸反流不相关的患者发生焦虑和抑郁的比例增高, 另外, 大约超过30%的GERD

患者表现为RGERD^[8], 其中非糜烂性胃食管反流病(non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD)占据多数, 在NERD、糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管中, RGERD的发生率分别为40%-50%、6%-15%和20%。精神心理因素与GERD、肠易激综合征、功能性消化不良等多种胃肠道疾病息息相关。合并焦虑、抑郁状态的患者, 反流症状的发生风险增加^[9]。一项台湾地区人民的研究^[10]发现GERD患者中抑郁、焦虑、睡眠障碍的发生率分别为1.99%、1.57%、1.18%。另一大规模的流行病学调查研究^[11]发现, 焦虑、抑郁或慢性心理应激可以导致NERD的发生。研究^[12,13]发现, NERD患者常与精神紧张、焦虑及抑郁状况存在, 对抑酸治疗效果差。RGERD患者中, 尤其是NERD患者较EE和正常对照者焦虑、抑郁症状评分显著升高, 另外, NERD患者中焦虑、抑郁的发生率也显著增高^[13]; 徐志洁等^[14]研究发现, 1/3以上的NERD患者存在焦虑、抑郁症状。GERD患者发生精神疾病的风险增加, 合并精神心理因素的GERD患者多对抑酸治疗效果差, 两者相互影响^[15]。总之, 精神心理因素的存在是抑酸治疗效果欠佳、RGERD难治的重要危险因素之一, 精神心理因素对RGERD的发生发展与诊治具有不可忽视的作用。

2 精神心理因素与RGERD的发病机制

RGERD的发病机制比较复杂。据报道, 精神心理因素、食管上皮细胞间隙、内脏高敏感、工作生活压力等与RGERD的发生发展密切相关^[16,17]。但精神心理因素在RGERD中的发病机制目前仍不明确, 研究认为精神心理因素可能通过神经内分泌系统导致胃肠运动失调、诱导食管上皮细胞间隙扩张及食管高敏感机制, 从而加重RGERD的症状。

2.1 神经内分泌系统 研究^[18]认为精神心理因素通过神经内分泌网络调节胃肠道的功能。“脑-肠轴”是将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神内分泌网络^[19,20]。承载“脑-肠轴”调控网络的物质基础包括神经通路和内分泌通路。神经通路主要受迷走神经、脊髓神经、内脏运动神经等的调控。内分泌通路主要通过各种脑肠肽起作用^[21]。精神心理因素对胃肠道的影 响主要包括: 改变胃肠道运动、增加内脏感知、胃肠道分泌的变化、增加通透性、减

■ 相关报道

国内外研究认为食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的一个主要标志, 应用质子泵抑制剂后, 随着反流症状的好转, 食管上皮细胞间隙恢复正常, 持续存在的DIS可能是RGERD的一个重要机制。

少黏膜血流、影响微生物群等^[22]。对于GERD患者而言, 精神心理因素通过影响食管动力及下食管括约肌压力及增加食管对酸或其他反流物的敏感性加重反流症状^[23]。脑-肠轴为进一步了解精神心理因素对胃肠道功能的影响提供了基础, 是联系感情中枢与神经内分泌、肠神经系统的双向交通通路, 精神心理因素通过与中枢神经系统联系影响胃肠道的运动、感觉及分泌, 反过来, 胃肠道的症状也作用于大脑的感情中枢, 精神心理因素通过“脑-肠轴”与胃肠道相互作用, 临床表现为精神心理障碍与胃肠道症状合并存在^[24]。因此, 精神心理因素不仅可认为是胃肠疾病的诱因, 也可看作是胃肠疾病的表现。

2.2 食管上皮细胞间隙 食管上皮细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)是评价食管黏膜屏障功能受损的一个重要指标, 胃酸等反流物刺激食管从而使食管上皮出现DIS, 被认为是GERD的主要标志^[17,25,26]。难治性NERD患者存在持续的食管DIS, 不仅酸反流事件可以使食管上皮细胞出现DIS, 胆盐、急性应激事件也可以使食管出现持续的DIS^[27]。体外试验证明, 在pH 5的情况下, 胆盐可能通过调节Wnt信号破坏上皮细胞的完整性, 引起食管DIS, 食管黏膜的通透性增加^[28]。急性心理应激可以诱导大鼠出现食管DIS^[29]。GERD患者中, 尤其对于ENRD患者而言, 精神心理应激可以诱导食管DIS, 使胃酸或其他反流物通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起烧心或反流症状^[30]。另有研究^[31]认为, 急性精神心理应激通过增加食管黏膜的DIS, 增加了黏膜的通透性和黏膜下的肥大细胞数量, 从而引起反流症状的存在。对大鼠进行慢性束缚应激事件发现, 肥大细胞来源的类胰蛋白酶增多, 通过上调蛋白酶激活受体, 引发炎症反应, 破坏上皮细胞骨架蛋白的功能, 从而引起DIS^[32]。当急性应激时, 通过诱导食管的DIS, 增加了食管黏膜的高敏感状态, 也是RGERD症状存在的关键。

2.3 内脏高敏感 精神心理因素与食管高敏感存在一定的关系, 焦虑和抑郁会降低患者的内脏感觉阈值, 研究^[33]认为精神心理因素通过脑-肠轴影响内脏神经调控机制, 参与食管高敏感的形成, 二者相互作用可导致GERD患者的食管对酸或机械性扩张的敏感性增强, 对疼痛刺激的阈值减低。Prakash等^[34]认为焦虑、抑郁

等情绪可增加食管对刺激的感知敏感性, 轻度的食管刺激即可表现出典型的反酸、烧心症状^[35]。研究^[36]发现, NERD和功能性烧心患者对食管酸暴露、球囊扩张及电刺激较EE及正常对照组异常敏感, 推测这部分患者存在内脏敏感性增加, 但内脏高敏感的机制目前尚不清楚, 可能是通过受损的食管黏膜屏障, 使酸或其他反流物通过DIS, 刺激上皮下神经末梢有关。RGERD患者对正常生理范围内的食管酸暴露异常敏感, 这部分患者多合并焦虑症状, 精神心理应激通过中枢神经系统机制增加了食管的高敏感性, 并且破坏了食管黏膜的完整性, 这进一步证明了焦虑可增加食管对酸诱导的痛觉过敏^[31,37]。系统综述认为抗焦虑、抑郁药物可以调节食管的感觉, 改善内脏高敏感状态, 有助于减轻部分GERD患者烧心及反流症状^[38]。因此, 精神因素和内脏高敏感是RGERD“难治性”的关键。

3 精神心理因素对RGERD症状的影响

研究^[39]认为, 焦虑、抑郁能够增加反流症状, 对PPIs反应差的RGERD患者更有可能伴有心理疾病。Wiklund等^[40]通过对随机、双盲、对照、前瞻性的临床研究进行整合分析, 发现NERD尤其是合并焦虑状态的患者对抑酸治疗反应低下, 这进一步证明了精神心理因素对RGERD症状的影响。另外, 在RGERD患者中存在焦虑、抑郁症状的患者比例较PPIs治疗有效的患者更高。Jansson等^[41]研究发现, 相对于不伴焦虑、抑郁症状的患者而言, 存在焦虑状态的患者, 反流症状的风险增加了3.2倍, 而存在抑郁状态的患者, 反流症状的风险增加了1.7倍, 焦虑、抑郁并存的患者, 反流症状发生的风险增加了2.8倍。睡眠障碍和GERD症状相互作用、相互影响, 睡眠障碍可能是GERD的一个强有力的危险因素^[42]。53.9%的GERD患者多伴有睡眠障碍, 尤其伴有夜间酸反流症状的患者; 另外, 伴有睡眠障碍的患者易存在心理压力, 焦虑、抑郁评分显著升高, 严重影响健康相关的生活质量^[43]。RGERD患者由于长期受到疾病困扰, 对常规抑酸及促动力药物治疗效果差, 久之容易产生焦虑、抑郁情绪, 而精神心理因素进一步加重其反流症状, 精神心理因素与胃肠道相互影响, 从而形成恶性循环。因此, 要重视患者的心理干预, 重视精神心理因

■创新盘点

国内外对于精神心理因素与GERD的相关性报道较多, 但精神心理因素对引起内脏高敏感及食管上皮细胞间隙增宽的机制相对较少。

应用要点

重视RGERD患者精神心理因素的评估, 应用HASA、HASD量表或Zung焦虑自评量表、Zung抑郁自评量表评估患者的精神状态, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果。

素在RGERD中的诊治。

4 RGERD患者精神心理因素的评估及治疗

消化心身健康问题日益引起人们的重视, 美国精神疾病诊断与统计手册第5版可以作为现阶段消化专科医师学习、了解精神医学基本知识的参考读物。《中国消化心身健康问题处置专家意见》倡导我们面对患者要从生物医学维度、精神心理维度和社会活动维度三个维度进行整合分析, 最后综合考虑各维度致病因素对患者临床问题的贡献, 制定重点突出、全面细致的个体化处置方案。汉密尔顿焦虑量表和汉密尔顿抑郁量表具有良好的信度和效度, 已广泛用于功能性胃肠病精神心理因素的评估^[44]。功能性胃肠病罗马III委员会为评估患者的精神心理状态, 特意制定了心理社会警报问卷(Rome III psychosocial alarm questionnaire, RPAQ), 目前尚缺乏对RPAQ验证的报道^[45]。另外, Zung焦虑自评量表(Zung Self-Rating Anxiety Scale, ZSAS)^[46]和Zung抑郁自评量表(Zung Self-Rating Depression Scale, ZSDS)^[47]也是临床常用的评估焦虑、抑郁程度的两个量表。由于时间和人员的限制, 我国临床工作者更偏重于应用ZSAS、ASAD评估患者的精神心理状态。研究^[48]认为ZSAS标准分>50分存在焦虑症状, ZSDS标准分>53分存在抑郁症状, 得分越高焦虑、抑郁症状越严重。对于尤其伴睡眠障碍的RGERD患者, 将精神心理因素纳入RGERD患者诊治的考量中, 分别应用SAS、SDS量表评估患者的精神心理因素, 并对其进行针对性治疗, 可能对RGERD的诊治带来新的突破。

精神心理因素对RGERD的重要性, 不仅体现在其与RGERD的发生机制有关, 能预测疾病的严重程度, 还在于其能影响患者对疾病的痛苦体验, 从而产生反复寻医求治的行为。因此, 这是导致存在精神心理因素的GERD患者对传统的抑酸及促动力药物治疗效果差的原因。抗焦虑、抑郁治疗是改善RGERD症状的关键。抗焦虑、抑郁治疗的可能机制包括恢复大脑皮层功能状态, 改善内脏高敏感状态, 调节神经递质浓度等。氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新)是由氟哌噻吨和美利曲辛组成的治疗精神疾病的复方制剂, 能够调节突触前膜的多巴胺受体及抑制突触前膜对去甲肾上腺

素和5-羟色胺的再摄取, 从而增加多巴胺和单胺类递质的含量, 起到抗焦虑、抑郁的作用, 小剂量使用本药, 即可快速有效的改善患者的情绪状态, 降低患者的内脏高敏感性。姚惠香^[49]研究发现, PPIs联合小剂量的黛力新治疗伴焦虑、抑郁症状的难治性NERD, 显效率为83.33%, 显著高于单用PPIs组和黛力新组。Yu等^[50]研究发现, 埃索美拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴情绪障碍的GERD患者, GerdQ量表、焦虑、抑郁症状评分较对照组及治疗前均有明显改善($P<0.05$)。

5 结论

精神心理因素在RGERD患者的发病机制及诊疗中扮演了非常重要的作用。随着生物-心理-社会医学模式的普及, 对PPIs反应差的RGERD患者应考虑到可能存在的精神心理因素。由于合并焦虑、抑郁状态和内脏高敏感, 对于RGERD患者来说, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 加用调节精神心理的药物, 往往可以达到事半功倍的效果。消化心身健康问题日趋引起消化专科的重视, 但精神心理如何与胃肠道相互作用, 尚未完全明确, 仍需我们进一步研究。

6 参考文献

- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309 [PMID: 19136523 DOI: 10.1136/gut.2007.145581]
- Kim SE, Kim N, Oh S, Kim HM, Park MI, Lee DH, Jung HC. Predictive factors of response to proton pump inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 69-77 [PMID: 25537676 DOI: 10.5056/jnm14078]
- Niu XP, Yu BP, Wang YD, Han Z, Liu SF, He CY, Zhang GZ, Wu WC. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3124-3129 [PMID: 23716993 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3124]
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717 [PMID: 15831922 DOI: 10.1136/gut.2004.051821]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1700-1707 [PMID: 18923172 DOI: 10.1056/NEJMcp0804684]

- 7 He J, Ma X, Zhao Y, Wang R, Yan X, Yan H, Yin P, Kang X, Fang J, Hao Y, Li Q, Dent J, Sung JJ, Zou D, Wallander MA, Johansson S, Liu W, Li Z. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 94 [PMID: 20707933 DOI: 10.1186/1471-230X-10-94]
- 8 Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354 [PMID: 22684483 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897]
- 9 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]
- 10 You ZH, Perng CL, Hu LY, Lu T, Chen PM, Yang AC, Tsai SJ, Huang YS, Chen HJ. Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 534-539 [PMID: 26021838 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.005]
- 11 Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis* 2012; 13: 252-257 [PMID: 22500787 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00581]
- 12 Kovács Z, Kerékgyártó O. Psychological factors, quality of life, and gastrointestinal symptoms in patients with erosive and non-erosive reflux disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 139-150 [PMID: 17953232 DOI: 10.2190/1147-44K4-MMQQ-122X]
- 13 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]
- 14 徐志洁, 段丽萍, 王琨, 夏志伟, 林三仁. 焦虑和抑郁与胃食管反流病症状发生的相关研究. *中华医学杂志* 2005; 85: 3210-3215
- 15 Lin WS, Hu LY, Liu CJ, Hsu CC, Shen CC, Wang YP, Hu YW, Tsai CF, Yeh CM, Chen PM, Su TP, Chen TJ, Lu T. Gastroesophageal reflux disease and risk for bipolar disorder: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2014; 9: e107694 [PMID: 25255080 DOI: 10.1371/journal.pone.0107694]
- 16 Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447-1458 [PMID: 16678558 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.057]
- 17 Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 190-194 [PMID: 19463218 DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6]
- 18 Wang K, Duan LP, Zeng XZ, Liu JY, Xu-Chu W. Differences in cerebral response to esophageal acid stimuli and psychological anticipation in GERD subtypes--an fMRI study. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 28 [PMID: 21439078 DOI: 10.1186/1471-230X-11-28]
- 19 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]
- 20 Huh S. The new era of journal of neurogastroenterology and motility: what should be prepared to be a top journal in the category of gastroenterology and hepatology. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 419-421 [PMID: 24199000 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.419]
- 21 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244.e1-5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.052]
- 22 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599 [PMID: 22314561]
- 23 Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15: 199-203 [PMID: 12444990 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2002.00261.x]
- 24 李景男, 钱家鸣. 胃肠激素与消化系统疾病. *中华消化杂志* 2005; 25: 253-254
- 25 Arul P, Phansalkar M, Alexander T, Padhi S, Vinoth B. Endoscope versus microscope in the diagnosis of esophageal non-erosive reflux disease: a study of 71 cases. *Malays J Pathol* 2014; 36: 181-188 [PMID: 25500517]
- 26 Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Ribolsi M, Emerenziani S, de'Angelis G, Bizzarri B, Lindley KJ, Cicala M. Dilated intercellular space diameter as marker of reflux-related mucosal injury in children with chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 733-742 [PMID: 24512625 DOI: 10.1111/apt.12652]
- 27 van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1021-1028 [PMID: 18076734 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x]
- 28 Ghatak S, Reveiller M, Toia L, Ivanov AI, Zhou Z, Redmond EM, Godfrey TE, Peters JH. Bile Salts at Low pH Cause Dilatation of Intercellular Spaces in In Vitro Stratified Primary Esophageal Cells, Possibly by Modulating Wnt Signaling. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 500-509 [PMID: 26715559 DOI: 10.1007/s11605-015-3062-2]
- 29 Zhang DH, Zhou LY, Dong XY, Cui RL, Xue Y, Lin SR. Factors influencing intercellular spaces in the rat esophageal epithelium. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1063-1069 [PMID: 20205275 DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1063]
- 30 Söderholm JD. Stress-related changes in oesophageal permeability: filling the gaps of GORD? *Gut* 2007; 56: 1177-1180 [PMID: 17449634 DOI: 10.1136/gut.2007.120691]
- 31 Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbeke K, Vanden Bergh P, Depoortere I, Blondeau K, Tack J, Sifrim

■名词解释

食管上皮细胞间隙增宽(DIS): 是食管黏膜屏障受损的一个重要标志, 胃酸、胆盐及急性应激可通过DIS刺激上皮内伤害性感受器, 引起反酸和/或烧心症状。

同行评价

GERD是消化系统常见病、多发病, 疗程长, 容易复发, 尤其对于RGERD患者而言, 单纯的抑酸和促动力药物难以有效地消除反流症状, 重视精神心理因素的评估与治疗, 往往可以取得事半功倍的效果。

- D. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56: 1191-1197 [PMID: 17272649 DOI: 10.1136/gut.2006.113688]
- 32 Zhong CJ, Wang K, Zhang L, Yang CQ, Zhang K, Zhou SP, Duan LP. Mast cell activation is involved in stress-induced epithelial barrier dysfunction in the esophagus. *J Dig Dis* 2015; 16: 186-196 [PMID: 25565566 DOI: 10.1111/1751-2980.12226]
- 33 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Døthel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- 34 Prakash Gyawali C. Esophageal hypersensitivity. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 497-500 [PMID: 20978552]
- 35 Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892 [PMID: 12427796 DOI: 10.1136/gut.51.6.885]
- 36 Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; 57: 674-683 [PMID: 18079285 DOI: 10.1136/gut.2007.127886]
- 37 Sharma A, Van Oudenhove L, Paine P, Gregory L, Aziz Q. Anxiety increases acid-induced esophageal hyperalgesia. *Psychosom Med* 2010; 72: 802-809 [PMID: 20841561 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181f5c021]
- 38 Weijenberg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259.e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]
- 39 Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 473-482 [PMID: 18194508 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596]
- 40 Wiklund I, Carlsson R, Carlsson J, Glise H. Psychological factors as a predictor of treatment response in patients with heartburn: a pooled analysis of clinical trials. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 288-293 [PMID: 16497615 DOI: 10.1080/0365520500292970]
- 41 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 683-691 [PMID: 17697202 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03411.x]
- 42 Lindam A, Ness-Jensen E, Jansson C, Nordenstedt H, Åkerstedt T, Hveem K, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux and Sleep Disturbances: A Bidirectional Association in a Population-Based Cohort Study, The HUNT Study. *Sleep* 2016; 39: 1421-1427 [PMID: 27166240]
- 43 Iwakura N, Fujiwara Y, Shiba M, Ochi M, Fukuda T, Tanigawa T, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Characteristics of Sleep Disturbances in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Intern Med* 2016; 55: 1511-1517 [PMID: 27301498 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5454]
- 44 Möller HJ. Standardised rating scales in psychiatry: methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 6-26 [PMID: 18663668 DOI: 10.1080/15622970802264606]
- 45 Drossman DA. 罗马Ⅲ: 功能性胃肠病. 北京: 科学出版社, 2008: 831-834
- 46 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928 DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0]
- 47 Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70 [PMID: 14221692 DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008]
- 48 Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1082-1084 [PMID: 12173597]
- 49 姚惠香. 雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病的临床观察. *上海交通大学学报(医学版)* 2014; 34: 352-356
- 50 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展

张莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治和消化内镜下治疗等研究.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-06-14
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2017-01-08

Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2016-06-14
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2017-01-08

Abstract

Entecavir (ETV) is a potent hepatitis B virus inhibitor with a high barrier to resistance,

and it has been recommended as one of the first-line drugs for treating chronic hepatitis B (CHB) by guidelines from several international and national societies. This paper reviews the recent advances in the treatment of CHB with ETV, in terms of treatment adherence, efficacy in the treatment of various kinds of patients with CHB, management of patients with partial virological response, viral resistance or treatment failure to ETV, treatment cessation, sequential or combination therapy with ETV and pegylated interferon, as well as the surveillance of hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues; Pegylated interferon

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in treatment of chronic hepatitis B with entecavir. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 7-16 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.7>

摘要

恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物. 本文对ETV治疗CHB的研究进展, 包括ETV的治疗依从性、ETV对各种类型CHB患者的疗效、对ETV部分应答、治疗失败或耐药的管理、ETV的停药时机、ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案以及对ETV治疗

背景资料

恩替卡韦(entecavir, ETV)可快速强效抑制乙型肝炎病毒复制, 并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物.

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病科; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研究前沿

许多临床研究对应用ETV治疗CHB提供了新的证据, 诸如ETV治疗各种类型CHB患者的效果, 对ETV部分应答、治疗失败或耐药者的管理, 如何确定ETV的停药时机以及ETV和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合/序贯方案的应用前景等。

患者肝细胞癌的监测进行综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素

核心提要: 对恩替卡韦(entecavir, ETV)部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用替诺福韦治疗, ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案可能具有一定前景, 乙型肝炎表面抗原定量检测可望用于协助判断ETV的停药时机。

张莉, 张福奎. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 7-16 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/7.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.7>

0 引言

美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南均推荐, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目的为持久抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制和阻止疾病进展, 应用核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NA)治疗时, 应首选可快速强效抑制HBV复制并且具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(tenofovir, TDF)作为一线药物。现对ETV治疗CHB的研究进展综述报告如下。

1 CHB患者对ETV治疗的依从性良好

我国台湾一项研究^[1]表明, CHB初治患者应用ETV治疗3年时, 与应用替比夫定(telbivudine, LdT)或拉米夫定(lamivudine, LAM)相比, 较少需要治疗调整, 治疗依从性良好(>90%)的患者比例更高(90.8%)。荷兰一项研究^[2]也证实, CHB患者对ETV治疗的依从性良好, 16 wk期间的ETV治疗依从率为85%±17%。美国一项回顾性研究^[3]纳入557例CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗第12个月时, 依从性良好的患者比例分别为95.4%和92.2%, 累积病毒学突破率分别为1.0%和4.8%($P = 0.26$), 第24个月时, ETV组治疗依从性良好的患者比例显著高于TDF组, 分别为91.1%和83.1%, 累积病毒学突破率分别为3.7%和9.8%($P = 0.04$), 所有病毒学突破均与治疗依从性差有关。

2 ETV适用于治疗各种类型的CHB患者

Nguyen等^[4]研究纳入既往应用阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)的患者, 包括40例对ADV完全应答者和80例ADV部分应答者, 转变至ETV治疗24 mo时, 对ADV完全应答者和部分应答者的病毒学应答率分别为100%和84%, 对ADV耐药的8例患者中, 有7例获得病毒学应答。

Ahn等^[5]研究纳入73例应用LAM获得病毒学应答, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)仍然为阳性的CHB患者, 继续应用LAM或者转换至ETV治疗, 第48周和第96周时, 转换至ETV治疗组的病毒学应答率显著高于继续应用LAM治疗组(100.0% vs 62.8%和97.4% vs 57.1%, 均 $P < 0.001$), 病毒学突破和LAM基因型耐药发生率均显著低于继续应用LAM治疗组(第96周时的累计发生率分别为2.6% vs 42.9%和0.0% vs 28.6%, 均 $P < 0.001$)。因此, 对于应用LAM治疗获得病毒学应答的患者, 转换至ETV治疗, 有助于维持病毒学应答。

我国香港一项研究中, 33例对LdT不完全应答的CHB患者换用ETV治疗25 mo(4-46) mo后, 26例(79%)获得维持病毒学应答。转换治疗时的HBV DNA水平是病毒学应答的独立相关因素($P = 0.01$), HBV DNA < 2000 IU/mL者的病毒学应答率高达96%(24/25)。因此, 对于LdT治疗6-12 mo时不完全应答的患者, 如果HBV DNA < 2000 IU/mL, 换用ETV治疗, 可获得满意的病毒学应答率^[6]。

Tseng等^[7]研究纳入应用ETV(0.5 mg/d)治疗的HBeAg阳性CHB患者, 经治和初治患者在任何时间点的病毒学应答率和HBeAg清除率均相似, 中位数时间27.3 mo时, 初治和经治患者的HBeAg清除率分别为41.9%和45.8%, 然而, 病毒学突破率分别为1.6%和8.3%, LAM经治患者的病毒学突破率显著较高。

Ceylan等^[8]研究表明, 慢性HBV感染患者合并非酒精性脂肪性肝病, 对应用ETV或TDF治疗6 mo和12 mo时的病毒学应答并无影响。

Zhang等^[9]研究纳入65例应用ETV和54例应用LAM治疗的HBV相关性慢加急性肝衰竭患者, ETV治疗可以更加快速地抑制HBV DNA, 患者的病毒学应答率更高, 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)和Child-Pugh评分改善更加显著, 52 wk时的生

存率更高(64.6% vs 48.1%, $P = 0.038$). 一项荟萃分析^[10]纳入10项研究, 涉及1254例HBV相关性ACLF患者, 对应用ETV和LAM治疗的效果和安全性进行对比, 结果表明, 1、3和12 mo时, ETV治疗组患者的病毒学应答率更高, 1、2、3或6 mo时的生存率无显著性差异, 然而, 治疗12 mo后, ETV治疗组患者的生存率显著高于LAM治疗组患者($P = 0.008$). Hung等^[11]研究纳入189例重症急性加重的CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗24 wk时, 两组患者的死亡或肝移植率、肝脏并发症发生率以及生化和病毒学应答率均相似。

Shin等^[12]研究表明, HBV肝硬化患者应用ETV治疗2年时, 通过MELD和Child-Pugh评分评估的肝功能以及无创性肝纤维化评分系统评估的肝纤维化程度均得到显著改善. Xu等^[13]研究纳入204例NA初治的HBV肝硬化患者, 应用ETV治疗240 wk时, 代偿期和失代偿期肝硬化患者的病毒学应答率分别为87.5%和92.6%, 患者的Child-Pugh评分显著改善, 在接受配对肝活检的患者中, Knodell炎症坏死评分自基线平均下降3.58分 \pm 1.03分, Ishak纤维化评分自基线平均下降1.26分 \pm 0.64分(均 $P < 0.01$). Kim等^[14]研究通过瞬时弹性成像检测的肝脏硬度(liver stiffness, LS)值对肝纤维化进行评估, 121例CHB患者应用ETV治疗3年后, 中位数LS值由基线时的14.3 kPa降至7.3 kPa($P < 0.001$), 基线LS值较高是LS值显著下降的唯一独立预测因素。

Watanabe等^[15]研究表明, 249例CHB患者应用ETV治疗60 mo后, 凝血酶原活动度(85.9% \pm 17.4%)至(97.0% \pm 16.9%)($P < 0.001$)和白蛋白水平等肝功能储备指标均显著改善(40 g/L \pm 5 g/L)至(43 g/L \pm 3 g/L), ($P < 0.001$). 随着治疗时间延长, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的年发生率降低, 治疗第5年时, HCC的发生率仅为1.8%。

Jonas等^[16]完成的应用ETV治疗CHB儿童患者的一项III期研究结果表明, 患者48 wk时的病毒学应答、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平复常和HBeAg血清学转换率分别为49.2%、67.5%和24.2%, 96 wk时, 病毒学应答率增加至64%, 1年和2年时的累积耐药发生率分别为0.6%和2.6%. 患者耐受性良好, 未观察到不良事件或生长发育异常。

Wang等^[17]研究纳入42例经活检证实为膜

性肾病的HBV相关性肾小球肾炎成人患者, 其中23例应用他克莫司0.05 mg/(kg·d)+ETV联合治疗者12 wk和24 wk时的蛋白尿缓解率分别为69%和87%, 无HBV再激活的证据, 而19例单用ETV治疗者相应的蛋白尿缓解率分别仅为26%和42%, 2组患者至蛋白尿部分或完全缓解的平均时间分别为18.6 wk和34.3 wk($P < 0.001$).

Shang等^[18]研究纳入216例接受异基因造血干细胞移植的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性患者, 应用LAM或ETV预防性抗病毒治疗, 移植后6、12和24 mo时, LAM治疗组HBV再激活的累积发生率分别为3.0%、7.0%和24.0%, ETV治疗组相应的HBV再激活累积发生率分别为0.0%、0.0%和2.0%, 此外, ETV组患者HBV再激活所致重症肝炎的累积发生率以及耐药突变的风险也显著较低. Chen等^[19]研究表明, 基线HBV DNA水平 \geq 2000 IU/mL是实体肿瘤患者接受全身细胞毒性药物化疗期间发生HBV再激活的风险因素, 对于这些高风险患者, ETV治疗对于预防HBV再激活的效果显著优于LAM. Li等^[20]研究表明, 接受肝动脉导管化疗栓塞的HBV相关性HCC患者应用ETV预防性治疗, 可显著降低HBV再激活的风险。

Cholongitas等^[21]一项小样本研究纳入乙型肝炎肝硬化肝移植受者, 应用小剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)加ETV或TDF预防性治疗, 6 mo后停用HBIG, 继续单用ETV或TDF治疗, 随访中位数时间21 mo, 所有患者均保持HBsAg和HBV DNA阴性。

我国香港一项研究^[22]表明, ETV可安全有效地用于治疗CHB肾移植受者, 12、24和36 mo时, 10例初治患者的累积病毒学应答率分别为60%、100%和100%, 无耐药发生。

Cho等^[23]研究纳入既往NA治疗失败的CHB患者, 应用ETV+ADV联合治疗, ETV剂量为0.5 mg/d组与1.0 mg/d组相比, 累积病毒学应答率和ETV耐药变异发生率均相似(P 值分别为0.094和0.953)。

Park等^[24]对64例多重耐药(对核苷和核苷酸类似物均发生基因型耐药)的CHB患者应用ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗的效果进行研究, 患者4、12、24和48 wk时的病毒学应答率分别为23.4%、56.3%、67.2%和85.9%, 所有患者未检出TDF耐药突变或新发突变。

■ 创新盘点

对ETV部分应答、治疗失败或耐药者应该加用或换用TDF治疗, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平可协助判断ETV的停药时机, ETV和PEG-IFN联合/序贯方案在乙型肝炎e抗原血清学转换及HBsAg下降方面可能具有一定优势。

应用要点

ETV是初治CHB患者的一线治疗药物, 患者的治疗依从性良好, 各种类型的CHB患者尤其是初治患者, 应用ETV治疗均可获得满意的病毒学应答, 然而, 仍然应该定期监测肝细胞癌的发生风险。

3 对ETV部分应答的管理策略

Chi等^[25]研究从欧洲11家中心纳入729例CHB患者, 应用ETV治疗3.5年期间, 30例患者发生ALT波动(定义为ALT水平升高3倍以上, 并且>3倍正常值上限), 由宿主、病毒和不确定因素所致者分别为12例(40%)、7例(23%)和11例(37%)。对于宿主因素所致的ALT波动, 继续应用ETV治疗安全有效, 对于病毒因素所致的ALT波动, 必须对患者的治疗依从性和耐药情况进行评估。

Chen等^[26]研究表明, NA初治患者应用ETV治疗48 wk时HBV DNA水平>2000 copies/mL以及既往对LAM耐药突变的患者, 对ETV延长治疗的应答较差。Lee等^[27]研究纳入364例应用ETV治疗≥48 wk的CHB初治患者, 42例(14.3%)患者获得部分病毒学应答(partial virological response, PVR)(治疗48 wk时, HBV DNA水平自基线下降>2 log₁₀IU/mL, 但是应用PCR方法仍可检出), 其中41例患者继续应用ETV单药治疗96、144和192 wk时, 累积病毒学应答率分别为78.0%、92.7%和95.1%, 无一例患者发生ETV基因型耐药。Choi等^[28]研究纳入应用ETV治疗获得PVR的HBeAg阳性CHB初治患者, 继续应用ETV治疗达7年时, 累积病毒学应答率从第1年时的54.9%升高至98.2%, HBeAg血清学转换率显著升高, 然而, 治疗1年时HBV DNA≥5000 copies/mL者无一例发生HBeAg血清学转换, 因此, 对于ETV治疗1年时获得部分病毒学应答的HBeAg阳性患者, 特别是HBV DNA≥5000 copies/mL者, 需要调整治疗方案。Park等^[29]研究纳入130例对ETV治疗获得PVR的CHB患者, 包括102例NA初治患者和28例LAM经治患者, 继续应用ETV治疗至24、36和48 mo时, NA初治患者的累积病毒学应答率分别为54.1%、70.8%和83.7%, LAM经治患者的累积病毒学应答率分别仅为37.0%、42.8%和42.8%($P = 0.008$)。NA初治患者应用ETV治疗12 mo时的HBV DNA水平<95 IU/mL, 对于预测36 mo时获得病毒学应答的灵敏度和特异性分别为92.9%和78.3%[受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC): 0.909, $P < 0.001$], 无ETV耐药发生。然而, 对于所有LAM经治患者或者ETV治疗12 mo时HBV DNA水平≥95 IU/mL的NA初治患者, 继续应用ETV治疗的病毒学

应答率较低, 应该加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。

多项研究^[30-32]表明, 对ETV获得PVR的CHB患者可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。

Kim等^[30]研究纳入对ETV治疗获得PVR, 加用TDF联合治疗后获得病毒学应答的57例CHB患者, 16例转换至ETV单药治疗, 18例转换至TDF单药治疗, 23例继续应用ETV+TDF联合治疗, 6 mo后, 转换至ETV单药治疗者的病毒学突破率显著高于TDF单药治疗者(88% vs 39%, $P = 0.004$), 转换至ETV单药治疗以及应用ETV+TDF联合治疗后获得病毒学应答的持续时间<12 mo, 是发生病毒学突破的独立预测因素(均 $P < 0.05$)。Chaung等^[31]研究纳入86例对ETV治疗获得PVR的CHB初治患者, 加用TDF联合治疗6、12和18 mo时的病毒学应答率分别为77.3%、86.4%和100%, ALT复常率分别为73.0%、79.7%和100%, 均显著优于继续维持原治疗或加量ETV(1.0 mg/d)组。Lu等^[32]对ETV治疗PVR的患者转换至TDF单药治疗或ETV+TDF联合治疗, 6 mo和12 mo时, TDF单药治疗组的病毒学应答率分别为71%和86%, 联合治疗组的病毒学应答率分别为83%和84%, 两组患者的病毒学应答率相似(均 $P > 0.05$), 转换治疗时HBV DNA水平较高(>1000 IU/mL)患者的病毒学应答率也无显著差异。

4 对ETV治疗失败或耐药的管理策略

对ETV治疗失败或耐药的CHB患者, 可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗。Zoulim等^[33]研究纳入92例对NA原发无应答、部分应答或发生病毒学突破的CHB患者, 53%既往应用ETV单药治疗, 58%存在单药或多药耐药突变的证据, 转换至ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗, 48 wk和96 wk时的病毒学应答率分别为76%和85%, 其中, 既往ETV治疗失败者的病毒学应答率为88%。没有观察到治疗诱发的ETV或TDF耐药。

Lim等^[34]研究纳入90例对ETV耐药、血清HBV DNA水平>60 IU/mL的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+ETV(1.0 mg/d)联合治疗, 第48周时, 两组患者达到HBV DNA<15 IU/mL的比例无显著性差异(71% vs 73%, $P = 0.81$), 自基线的平均HBV DNA水平下降也无显著性

差异($3.65 \log_{10}$ IU/mL vs $3.77 \log_{10}$ IU/mL, $P = 0.69$), 无一例患者发生额外的耐药变异。

如果无法应用TDF, ETV耐药患者可考虑应用ADV+ETV联合治疗。韩国一项研究^[35]纳入50例对ETV发生基因型耐药的CHB患者, 应用ADV+ETV($n = 23$)或ADV+LAM($n = 27$)挽救治疗, 6、12、24和36 mo时, ADV+ETV联合治疗组患者的累积病毒学应答率分别为35%、43%、65%和76%, 显著高于ADV+LAM联合治疗组(分别为18%、30%、30%和62%, $P = 0.048$), 基线HBV DNA水平较低($<5.2 \log_{10}$ IU/mL)和治疗3 mo时HBV DNA水平 $<3.3 \log_{10}$ IU/mL, 是获得病毒学应答的独立预测因素。

5 ETV治疗的停药时机

CHB患者停用NA后的复发率较高。Fong等^[36]研究发现, 54例HBeAg阳性CHB患者应用ETV或TDF治疗获得HBeAg血清学转换, 巩固治疗后停药随访, 病毒学复发率高达69%。

Seto等^[37]研究纳入184例应用ETV治疗后达到亚太肝脏研究学会(Asia-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)指南停药标准而停药的HBeAg阴性CHB患者, 24 wk和48 wk时的累积病毒学复发率分别高达74.2%和91.4%, 开始应用和停用ETV时的HBsAg水平以及停药后的HBsAg下降均与病毒学复发率无关(均 $P > 0.05$)。

Chi等^[38]研究纳入94例HBeAg阳性或阴性患者, 应用NA ≥ 1 年停药时, 均为HBeAg阴性, HBV DNA检测不出。停药后第3年时, 基线HBeAg阳性和HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为49%和53%。巩固治疗 ≥ 3 年与持续病毒学复发率较低有关, 并且可提高HBsAg清除的可能性。

数项研究表明, 基线或停用ETV治疗时的HBsAg水平, 可用于预测CHB患者停药后的复发风险。Chen等^[39]研究纳入252例CHB患者, 应用ETV治疗达到APASL指南停药标准而停药, 与HBeAg阳性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄、感染C基因型HBV和基线时HBsAg水平较高, 与HBeAg阴性患者病毒学复发独立相关的因素包括高龄和停止治疗时的HBsAg水平较高。Yao等^[40]研究纳入157例应用NA, 包括78例应用LAM、68例应用ETV

和11例应用LdT治疗引起HBeAg清除/血清学转换的CHB患者, 停药5年时的累积病毒学复发率为57.1%, 患者年龄和基线HBsAg水平可以独立预测病毒学复发率, 年龄 >40 岁和基线HBsAg水平 ≥ 2000 IU/mL者的复发风险显著增加。Qiu等^[41]研究纳入112例应用ETV治疗的HBeAg阳性CHB患者, 达到APASL指南停药标准停用ETV, 52 wk时的病毒学复发率为48.2%, 然而, 年龄 <50 岁且发生HBeAg血清学转换时HBsAg水平 $\leq 2.5 \log_{10}$ IU/mL者的病毒学复发率仅为5%。Wang等^[42]研究表明, CHB患者停用ETV治疗时的血清HBsAg定量水平, 与停药1年时的持续病毒学应答率显著相关($P = 0.009$)。Hsu等^[43]研究表明, HBeAg阴性CHB患者停用ETV后2年时的病毒学复发率为77.4%, ETV治疗结束时的血清HBsAg水平与复发风险显著相关, HBsAg水平每增加1 \log_{10} IU/mL, 发生病毒学复发的风险比为1.80(95%CI: 1.33-2.45), HBsAg <10 IU/mL的患者均未发生复发。

Jung等^[44]研究表明, 应用ETV或LAM治疗的HBeAg阳性和阴性CHB患者停药后1年内的病毒学复发率分别为57.8%和54.4%, 年龄 >40 岁和治疗前HBV DNA水平 >2000000 IU/mL为HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素; 年龄 >40 岁和治疗结束时HBV核心抗原相关抗原水平 $>3.7 \log_{10}$ IU/mL为HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素。

6 ETV和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案

应用NA治疗CHB的疗程相对不固定, HBeAg阳性患者的HBeAg血清学转换率较低, 停药后的疗效不够持久。研究表明, 应用NA治疗降低病毒载量后, 联合或序贯聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)- α 的方案, 在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势。

Li等^[45]研究纳入应用ETV长期治疗未获得HBeAg血清学转换的197例HBeAg阳性CHB患者, 继续ETV单药治疗或加用PEG-IFN- α -2a联合治疗, 继续治疗48 wk, 联合治疗组患者可获得更高的HBeAg血清学转换率(44% vs 6%, $P < 0.0001$), 并且更可能获得HBsAg清除, 基线HBsAg、HBeAg水平以及治疗期间的HBsAg下降幅度, 可用于预测联合治疗的效果。

Brouwer等^[46]研究表明, 应用ETV治疗的

同行评价

本文叙述了ETV用于治疗CHB患者的进展, 文献新颖, 内容详实, 语言流畅, 具有一定的临床参考价值。

HBeAg阳性CHB患者加用PEG-IFN- α -2a联合治疗24 wk, 可显著提高HBeAg血清学转换率. 该项研究纳入应用ETV治疗(0.5 mg/d)的HBeAg阳性CHB患者, 随机分组至加用PEG-IFN- α -2a联合治疗(180 μ g/wk, 24-48 wk)($n = 85$)或继续ETV单药治疗($n = 90$), 48 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为19%和10%($P = 0.095$), 96 wk时, 两组患者的HBeAg血清学转换率分别为26%和13%($P = 0.036$), 对分组之前的HBV DNA水平进行校正后, 联合治疗与HBeAg血清学转换显著相关比(OR: 4.8, 95%CI: 1.6-14.0, $P = 0.004$).

我国OSST研究对已经应用ETV治疗9-36 wk, HBeAg <100 PEIU/mL且HBV DNA ≤ 1000 copies/mL的HBeAg阳性CHB患者随机分组, 转换至PEG-IFN- α -2a(180 μ g/wk, $n = 94$)或ETV(0.5 mg/d, $n = 98$)治疗48 wk, 转换至PEG-IFN- α -2a治疗组患者的HBeAg血清学转换率显著高于继续ETV治疗组(14.9% vs 6.1%, $P = 0.0467$), HBsAg清除率为8.5%^[47]. 对62例完成48 wk PEG-IFN- α -2a治疗的患者继续随访48 wk, HBeAg血清学转换率由17.7%升高至38.7%, 7例HBsAg清除患者中的6例保持HBsAg清除^[48].

Boglione等^[49]研究表明, CHB患者应用ETV和PEG-IFN- α -2a序贯治疗, 可获得满意的抗病毒效果. 该项前瞻性研究纳入39例HBeAg阳性或阴性CHB患者, 应用ETV(0.5 mg/d)单药治疗12 wk后, 加用PEG-IFN- α -2a(180 μ g/wk)联合治疗12 wk, 然后, 停用ETV, 继续应用PEG-IFN- α -2a单药治疗36 wk, 患者的HBeAg血清学转换率、HBsAg清除率和持续病毒学应答率分别为68.2%、33.3%和64.1%.

一项荟萃分析纳入11项随机对照试验, 涉及1010例CHB患者, 对ETV+IFN联合治疗的效果进行评估, 在病毒学应答和HBeAg血清学转换方面, ETV+IFN联合治疗12 wk和 ≥ 96 wk的效果并未显著优于ETV单药治疗, 但是, 联合治疗48 wk以及随访2年时的效果优于ETV单药治疗; 在病毒学应答和ALT复常方面, ETV+IFN联合治疗24 wk和48 wk的效果优于IFN单药治疗, 在HBeAg血清学转换方面, 联合治疗48 wk的效果显著优于IFN单药治疗^[50].

7 长期应用ETV治疗的安全性良好

多数CHB患者需要长期应用NA治疗, 所以, 其

安全性至关重要. 随着ETV“真实世界”临床应用经验的不断增加, 一些研究报告了ETV相关的乳酸性酸中毒, 然而, 报告的病例数很少, 均为失代偿期肝硬化患者, 来自队列研究的证据并不一致. 长期应用ETV治疗患者的估算肾小球滤过率无显著变化^[51]. ETV用于妊娠患者的病例数较少, 目前尚无法评价ETV对于新生儿出生缺陷率的影响, 考虑到ETV为美国食品药品监督管理局妊娠C级药物, 不推荐用于HBV母婴传播的阻断. 此外, 目前暂无证据表明男性患者服用ETV期间供精致配偶妊娠对胎儿发育产生异常影响, 对于男性CHB患者服用ETV期间供精致配偶妊娠者, 可在充分知情同意下考虑继续妊娠^[52].

8 HCC监测

Lim等^[53]对2000例应用ETV治疗和3374例应用LAM治疗CHB患者的数据进行回顾性分析, 与LAM治疗相比, ETV治疗与死亡或肝移植风险显著降低有关, 但是, 发生HCC的风险相似.

Papatheodoridis等^[54]研究纳入应用ETV或LAM治疗的HBeAg阴性CHB患者, 多变量Cox回归分析表明, HCC风险与高龄、男性和肝硬化独立相关, 但是与最初应用ETV或LAM无关.

一项多中心回顾性队列研究^[55]纳入1666例应用ETV或TDF治疗39 mo的白人CHB患者, 无肝硬化、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的患者比例分别为67%、39%和3%, 开始ETV或TDF治疗1、3和5年时的累积HCC发生率分别为1.3%、3.4%和8.7%, 高龄和血小板减少是HCC发生风险的独立预测因素, 对利用亚洲患者数据建立的GAG(年龄、性别、HBV DNA、核心启动子突变和肝硬化)-HCC、CU(中文大学)-HCC和REACH-B(CHB患者的HCC风险评估)风险评分用于预测HCC发生风险的准确性进行评估, 只是在单变量分析与HCC发生风险有关, 在多变量分析中, 与HCC发生风险并无相关. Arends等^[56]研究纳入744例应用ETV治疗的CHB患者, 无肝硬化和肝硬化患者5年时的累积HCC发生率分别为2.1%和10.9%($P < 0.001$), 高龄和基线时血小板减少的患者HCC发生率较高, 然而, 在基线时和ETV治疗期间, 特别是对于白人患者, 上述HCC风险评分的鉴别性能有限.

Kim等^[57]研究纳入306例应用ETV治疗≥12 mo的HBV肝硬化患者, 代偿期和失代偿期肝硬化的患者比例分别为68.3%和31.7%, 5年时的累积HCC发生率为26.8%。多变量Cox回归分析表明, 发生HCC的独立风险因素包括: 年龄>50岁、男性、12 mo时血清III型前胶原氨基端肽水平升高和12 mo时未发生病毒学应答。Lee等^[58]对获得病毒学应答的CHB患者进行随访表明, 患者年龄和获得病毒学应答时的LS值是将来发生肝硬化并发症、HCC或肝脏相关死亡等肝脏相关事件的独立预测因素, 将LS值代替HBV DNA水平, 并入REACH-B评分模型时, 可提高模型的预测价值。

甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是筛查HCC最常用的生物标志物。Wong等^[59]研究纳入1531例应用ETV治疗的CHB患者, 通过AFP和超声检查对HCC进行定期监测, 平均随访51 mo \pm 13 mo时, 57例(2.9%)患者发生HCC, 在诊断HCC之前6 mo时, AFP开始升高, 在诊断HCC时的AUROC最高(0.85, 95%CI: 0.73-0.98), 在诊断前3 mo和6 mo时的AUROC也较高, AFP常规切点值(20 μ g/L)用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为38.6%和98.9%, 较低切点值(6 μ g/L), 用于诊断HCC的灵敏度和特异度分别为80.7%和80.4%。

Yang等^[60]研究纳入244例应用ETV治疗的CHB初治患者, 其中66例患者的基线AFP水平升高, ETV治疗12 mo期间, 大约3/4患者的AFP水平恢复正常, 基线AFP水平与HCC发生无关, 然而, HCC只发生于应用ETV治疗6 mo以上, AFP仍然持续升高的亚组患者, ETV治疗后AFP恢复延迟者发生HCC的风险增加。

Yamada等^[61]研究纳入496例应用ETV治疗的CHB患者, 治疗24 wk时, 平均血清AFP水平从(29.0 μ g/L \pm 137.1 μ g/L)显著下降至(5.7 μ g/L \pm 27.9 μ g/L)(P <0.001), 3、5和7年时的累积HCC发生率分别为6.0%、9.6%和17.2%, 多变量分析表明, 高龄、肝硬化和治疗24 wk时AFP水平较高(\geq 10 μ g/L)为发生HCC的独立风险因素。

总之, CHB的治疗目的为持久抑制HBV复制和阻止疾病进展, 应用NA治疗时, 应首选高耐药基因屏障的ETV或TDF作为一线药物, 其中, ETV抗病毒作用强, 起效快, 耐药率低, 尤其对于初治患者是抗病毒治疗的首选用药, 值

得临床进一步观察研究。

9 参考文献

- Chien RN, Peng CY, Kao JH, Hu TH, Lin CC, Hu CT, Chen CY, Hsieh TY, Lin HC, Chuang WL. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 185-192 [PMID: 24354995 DOI: 10.1111/jgh.12416]
- van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, Janssen HL, van Erpecum KJ. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 577-583 [PMID: 25936691 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.024]
- Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 169-174 [PMID: 26018133 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000345]
- Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen TT, Do ST, Tran P, Nguyen HA, Nguyen KK, Garcia RT, Lutchman GA, Nguyen MH. Safety and efficacy of entecavir in adefovir-experienced patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 43-50 [PMID: 25168842 DOI: 10.1111/jgh.12728]
- Ahn SH, Heo J, Park JY, Woo HY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Yoon KT, Park SY, Kim CW, Kim HH, Han KH, Cho M. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in patients who achieved virological suppression on lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 865-871 [PMID: 26572068 DOI: 10.1111/jgh.13231]
- Lo AO, Wong VW, Wong GL, Chan HY, Cheung CM, Chan HL. Efficacy of entecavir switch therapy in chronic hepatitis B patients with incomplete virological response to telbivudine. *Antivir Ther* 2013; 18: 671-679 [PMID: 23462214 DOI: 10.3851/IMP2526]
- Tseng KC, Tseng CW, Hsieh TY, Peng CY, Lin CL, Su TH, Tseng TC, Lin HH, Wang CC, Kao JH. Efficacy of entecavir therapy for hepatitis B e-antigen positive chronic hepatitis B patients with prior exposure to interferon or nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatol Res* 2016; 46: 642-649 [PMID: 26422680 DOI: 10.1111/hepr.12600]
- Ceylan B, Arslan F, Batirel A, Fincancı M, Yardımcı C, Fersan E, Paşaoğlu E, Yılmaz M, Mert A. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 42-46 [PMID: 26674977 DOI: 10.5152/tjg.2015.150348]
- Zhang Y, Hu XY, Zhong S, Yang F, Zhou TY, Chen G, Wang YY, Luo JX. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4745-4752 [PMID: 24782628 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4745]
- Yang J, Sun H, Liu Q. The Comparative Efficacy and Safety of Entecavir and Lamivudine in Patients with HBV-Associated Acute-on-

- Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5802674 [PMID: 27148364 DOI: 10.1155/2016/5802674]
- 11 Hung CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Chen CH, Kee KM, Wang JH, Tsai MC, Kuo YH, Chang KC, Chiu YC, Chen CH. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3168-3173 [PMID: 25779569 DOI: 10.1128/AAC.00261-15]
 - 12 Shin SK, Kim JH, Park H, Kwon OS, Lee HJ, Yeon JE, Byun KS, Suh SJ, Yim HJ, Kim YS, Kim JH. Improvement of liver function and non-invasive fibrosis markers in hepatitis B virus-associated cirrhosis: 2 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1775-1781 [PMID: 26095700 DOI: 10.1111/jgh.13020]
 - 13 Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
 - 14 Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Liver Int* 2014; 34: 1216-1223 [PMID: 24267737 DOI: 10.1111/liv.12377]
 - 15 Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Mashiba T, Hiraoka A, Ochi H, Koizumi Y, Tada F, Hirooka M, Yoshida O, Imai Y, Abe M, Hiasa Y. Effects of long-term entecavir treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2016; 10: 320-327 [PMID: 26198757 DOI: 10.1007/s12072-015-9647-8]
 - 16 Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, Ling SC, Rosenthal P, Oraseanu D, Reynolds L, Thiry A, Ackerman P. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377-387 [PMID: 26223345 DOI: 10.1002/hep.28015]
 - 17 Wang L, Ye Z, Liang H, Zhang B, Xu L, Feng Z, Liu S, Shi W. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1593-1600 [PMID: 27186284]
 - 18 Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, Jiang Q, Dai M, Xu N, Lin R, Liu Q. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 581-586 [PMID: 26752138 DOI: 10.1038/bmt.2015.328]
 - 19 Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Chang HW, Yu HC, Tsai WL, Lai KH, Hsu PI. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0131545 [PMID: 26121480 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]
 - 20 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134]
 - 21 Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, Akriviadis E. New nucleos(t)ide analogue monophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014; 27: 1022-1028 [PMID: 24909714 DOI: 10.1111/tri.12370]
 - 22 Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, Kwan LP, Chan GC, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014; 28: 1010-1015 [PMID: 24974788 DOI: 10.1111/ctr.12410]
 - 23 Cho Y, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Comparison of the efficacies of entecavir 0.5 and 1.0mg combined with adefovir in patients with chronic hepatitis B who had failed on prior nucleos(t)ide analogue treatments. *J Med Virol* 2015; 87: 999-1007 [PMID: 25711201 DOI: 10.1002/jmv.24150]
 - 24 Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, Han KH, Ahn SH. Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B: Results of A Multicenter, Prospective Study. *Liver Int* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26781724 DOI: 10.1111/liv.13059]
 - 25 Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Oo YH, Petersen J, van Bommel F, de Knegt RJ, Santantonio TA, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL; VIRGIL Surveillance Study Group (European surveillance network for vigilance against viral resistance). Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27008918 DOI: 10.1111/jgh.13377]
 - 26 Chen CH, Hu TH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM. Antiviral effect of entecavir in nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients without virological response at week 24 or 48 of therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: e55-e64 [PMID: 24766327 DOI: 10.1111/jvh.12239]
 - 27 Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
 - 28 Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 24-31 [PMID: 26121480 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]

- 25834799 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.1.24]
- 29 Park JH, Ahn SJ, Cho HJ, Kim SS, Cheong JY, Cho SW. Clinical course of partial virological responders under prolonged entecavir monotherapy in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016; 88: 252-259 [PMID: 26178822 DOI: 10.1002/jmv.24330]
- 30 Kim LH, Chaung KT, Ha NB, Kin KC, Vu VD, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen MH. Tenofovir monotherapy after achieving complete viral suppression on entecavir plus tenofovir combination therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 871-876 [PMID: 25919771 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000368]
- 31 Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 338-344 [PMID: 26646801 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000455]
- 32 Lu L, Yip B, Trinh H, Pan CQ, Han SH, Wong CC, Li J, Chan S, Krishnan G, Wong CC, Nguyen MH. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir. *J Viral Hepat* 2015; 22: 675-681 [PMID: 25417914 DOI: 10.1111/jvh.12368]
- 33 Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, Marcellin P, Petersen J, Simon K, Bendahmane S, Klauck I, Wasiaik W, Janssen HL. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016 May 20. [Epub ahead of print] [PMID: 27206517]
- 34 Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 852-860 [PMID: 25596179 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308353]
- 35 Kim HS, Yim HJ, Jang MK, Park JW, Suh SJ, Seo YS, Kim JH, Kim BH, Park SJ, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim IH, Kim TY, Kim JW, Jeong SH, Jung YK, Park H, Hwang SG. Management of entecavir-resistant chronic hepatitis B with adefovir-based combination therapies. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10874-10882 [PMID: 26478678 DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10874]
- 36 Fong TL, Tien A, Jo KJ, Chu D, Cheung E, Mena EA, Phan QQ, Yu AS, Mohammed W, Velasco A, LeDuc VH, Nguyen N, Han SB, Chang M, Bae HS, Cho YW, Tong MJ, Cooper SL. Durability of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3465-3472 [PMID: 26138653 DOI: 10.1007/s10620-015-3775-9]
- 37 Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, Yuen MF, Chan HL. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut* 2015; 64: 667-672 [PMID: 24833635 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307237]
- 38 Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knecht RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 867-876 [PMID: 25752878 DOI: 10.1111/apt.13150]
- 39 Chen CH, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Lu SN, Su PF, Lee CM. Association Between Level of Hepatitis B Surface Antigen and Relapse After Entecavir Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1984-1992.e1 [PMID: 26073492 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.002]
- 40 Yao CC, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Lu SN, Changchien CS, Hsu MC, Chen CH. Combining age and HBsAg level predicts post-treatment durability of nucleos(t)ide analogue-induced HBeAg seroconversion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 918-924 [PMID: 25532588 DOI: 10.1111/jgh.12874]
- 41 Qiu YW, Huang LH, Yang WL, Wang Z, Zhang B, Li YG, Su TT, Zhou HY, Xu W, Wang XD, Dai YP, Gan JH. Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Int J Infect Dis* 2016; 43: 43-48 [PMID: 26523639 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.10.019]
- 42 Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, Tseng TC, Lin HH, Kao JH. Assessing the Durability of Entecavir-Treated Hepatitis B Using Quantitative HBsAg. *Am J Gastroenterol* 2016 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27045923 DOI: 10.1038/ajg.2016.109]
- 43 Hsu YC, Mo LR, Chang CY, Wu MS, Kao JH, Wang WL, Yang TH, Wang CS, Chiang MF, Chen CC, Fang YJ, Hung HW, Wu CY, Lin JT. Association Between Serum Level of Hepatitis B Surface Antigen at End of Entecavir Therapy and Risk of Relapse in E Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 27018299 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.024]
- 44 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26687058]
- 45 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 46 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter

- randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- 47 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- 48 Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
- 49 Boglione L, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Sequential therapy with entecavir and pegylated interferon in a cohort of young patients affected by chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016 Mar 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27017932 DOI: 10.1002/jmv.24534]
- 50 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
- 51 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16-34 [PMID: 27198929 DOI: 10.1111/apt.13659]
- 52 恩替卡韦临床应用专家委员会. 恩替卡韦临床应用专家共识: 2015年更新. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 32-39
- 53 Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152-161 [PMID: 24583062 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.033]
- 54 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, Vafiadis-Zouboulis I, Karamanolis D, Chouta A, Ilias A, Drakoulis C, Mimidis K, Ketikoglou I, Manesis E, Mela M, Hatzis G, Dalekos GN. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet.Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015; 22: 120-127 [PMID: 25040685 DOI: 10.1111/jvh.12283]
- 55 Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, Sypsa V, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, Hansen BE, Papaioannou C, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363-370 [PMID: 25195548 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045]
- 56 Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Reijnders JG, Oo Y, Petersen J, van Bömmel F, de Kneegt RJ, Santantonio T, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015; 64: 1289-1295 [PMID: 25011935 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023]
- 57 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1223-1233 [PMID: 24890440 DOI: 10.1038/ajg.2014.145]
- 58 Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1241-1249 [PMID: 24957159 DOI: 10.1038/ajg.2014.157]
- 59 Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AO, Wong VW. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014; 59: 986-995 [PMID: 24123097 DOI: 10.1002/hep.26739]
- 60 Yang SW, Kim GH, Chung JW, Sohn HR, Lee SS, Hong S, Chung SM, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Prediction of risk for hepatocellular carcinoma by response of serum α -fetoprotein to entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1175-1182 [PMID: 25707935 DOI: 10.1111/jgh.12921]
- 61 Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioaka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2015; 50: 785-794 [PMID: 25384794 DOI: 10.1007/s00535-014-1010-7]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望

姚鹏

姚鹏, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科
北京市 100043

姚鹏, 主任医师, 主要从事肝病学研究、干细胞分化调控及肝病治疗的研究。

作者贡献分布: 本文由姚鹏独立完成。

通讯作者: 姚鹏, 主任医师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科。
pyao1@sohu.com
电话: 010-51718224

收稿日期: 2016-03-17
 修回日期: 2016-06-23
 接受日期: 2016-07-05
 在线出版日期: 2017-01-08

Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives

Peng Yao

Peng Yao, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Correspondence to: Peng Yao, Chief Physician, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, 5 Jingyuan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. pyao1@sohu.com

Received: 2016-03-17
 Revised: 2016-06-23
 Accepted: 2016-07-05
 Published online: 2017-01-08

Abstract

The clinical applications of stem cells have attracted wide attention for years. Stem cells could be used to treat many diseases, such as

nervous diseases, diabetes mellitus, kidney disease, liver diseases, and cancer. There have been many reports about the applications of stem cells in liver diseases, although there are still many problems. Stem cell based therapies will emerge as a promising option for the treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stem cells; Liver diseases; Therapy

Yao P. Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 17-22 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.17>

摘要

近年来干细胞研究越来越受到关注, 干细胞可用于许多疾病, 包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等的治疗。已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道, 尽管其中既充满了挑战也有许多困境与难题, 但干细胞再生医学的临床应用仍将充满希望。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 干细胞; 肝脏疾病; 治疗

核心提要: 随着现代干细胞学的迅猛发展, 干细胞独特的再生功能及应用于疑难疾病治疗的潜力, 越来越受到人们的关注。近年来, 已有许多关于干细胞治疗肝脏损伤的研究, 这给终末期

背景资料

现代干细胞学涉及医学的多个领域, 应用前景十分广泛。干细胞的临床应用, 使干细胞或由干细胞所衍生出的组织器官, 替换自身病变的或衰老的组织器官成为可能, 为人类难治性疾病提供了新的希望。而干细胞的应用研究目前还存在许多问题, 需要进一步研究及规范。

同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

■ 研究前沿

近年来,诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)越来越受到关注。这有可能让成熟细胞重新“返回”为干细胞状态,因此具有广阔的再生医学应用前景。然而,iPSCs的研究也面临着许多问题:如效率问题。目前诱导产生iPSCs的率仍然很低,如何提高制备效率仍是重要的问题。另外,安全性问题,通常以逆转录病毒为载体,将几种癌基因转入分化细胞诱导其成为iPSCs,这可能会有安全风险。

肝病的治疗带来了希望。然而,由于干细胞医学刚刚起步,目前现状并不十分令人满意,还有许多问题亟待解决。

姚鹏. 干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 17-22 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.17>

0 引言

干细胞研究是近年来生命科学的热点^[1,2],其蓬勃的发展给许多终末期疾病的治疗带来希望。作为一种新的医疗技术,干细胞再生医学越来越受到关注。干细胞技术可能用于许多疾病,包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等治疗^[3,4]。此外,还可以结合基因治疗、组织工程等应用于更广泛的领域。已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道^[5,6],然而,其中既充满了挑战也有许多困境与难题。如何有效地利用干细胞这一利器为人类健康造福,同时避免进入误区,是我们面临的重要课题。

1 肝损伤相关干细胞

目前研究^[7]显示,多种干细胞能够分化为成熟的肝细胞,在肝损伤修复中发挥作用,有可能用于肝脏疾病的治疗。包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、肝干细胞(hepatic stem cells, HSCs)、骨髓干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMSCs)等。与肝移植相比,干细胞更易获得,能够在体外扩增保存,移植简便,并可以自体获得以避免免疫排斥。

1.1 ESCs ESCs是最具分化潜能的细胞,几乎能够发育成任何一种组织细胞^[8,9],ESCs在适当的环境中能够向肝细胞分化。在肝损伤动物模型的研究中,也可以发现大量来自ESCs的肝样细胞。ESCs的免疫源性较弱,而增生能力强,移植后细胞数量增加迅速。植入肝损伤模型体内后可以成功分化为成熟肝细胞^[10],因而,为晚期肝病的治疗提供了无限可能。然而,由于ESCs来源尚受到一定法律与伦理学的制约,使其临床应用受到限制。

1.2 HSCs 肝脏中存在一种肝脏干细胞,这是一种小的增殖性细胞,卵圆核,存在于终末小胆管,又称肝卵原细胞^[11,12]。肝卵原细胞具有双

向潜能,能够分化为肝细胞及胆管细胞。HSCs在正常情况下处于静止状态,但在肝再生能力受到毁灭性打击时,可以观察到HSCs的激活、增殖并向肝细胞等分化。在肝受损情况下,肝脏干细胞被激活,维持了肝脏的正常功能,并在肝损害后的再生和修复过程中起重要作用,但是如果肝脏持续受损,HSCs的再生能力即会被抑制和耗竭^[13,14]。HSCs可以应用于肝损伤修复,且没有伦理问题,尤其对于严重肝脏疾病更具意义^[15],然而,如何获得足够量的HSCs目前还是一个难题,体外的诱导扩增体系还需进一步完善及规范。此外,对其分化机制的调控尚需进一步研究。

1.3 BMSCs与肝损伤 肝损伤时肝外干细胞能够迁移至肝脏,在肝再生中起作用,尤其是BMSCs,可以分化为多种细胞,包括肝细胞^[16]。在一般情况下BMSCs对于肝细胞的更新作用较小,但在严重创伤的情况下,他对肝细胞再生和功能修复具有重要的意义^[17,18]。

成人BMSCs包含两种可分化为肝细胞的干细胞,即造血干细胞和间充质干细胞^[19]。研究^[20]证明,在人类,BMSCs可以向肝细胞和胆管细胞分化,在肝脏中能转化为肝细胞,肝损伤及肝细胞生长因子可以促进BMSCs向肝细胞转化。BMSCs采集较方便,并且有多种分化潜能,是一种非常有潜力的干细胞资源。

1.4 脐血干细胞与肝损伤 脐带血也是一种较易获得多能干细胞的来源,脐血干细胞可以大量扩增而不丧失能力,并且在特定的条件下能够分化为肝样细胞而参与肝损伤重建。有研究^[21]认为,脐血干细胞在肝损伤时能分化为成熟的肝细胞和胆管细胞,从而在修复中起作用,脐带血干细胞移植能改善患者肝功能和免疫功能,修复肝损伤,促进肝细胞再生。进一步分析,发现,急性肝损伤后,定植于肝脏的脐带血干细胞能够影响微环境,促进内源性肝再生过程。因此,脐血干细胞可能成为肝损伤细胞移植和生物人工肝(bioartificial liver, BAL)的新细胞来源。

1.5 诱导全能干细胞与肝损伤 最近一种新的干细胞引起人们的注意,诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[22],iPSCs是来源于体细胞经重新编程的多能干细胞,具有极强的分化潜能,可与ESCs相比。理论上,能够从同一患者身上获得iPSCs而用于组织替代或基因治疗,并且可以避免伦理和免疫排斥问

题. iPSCs具有分化肝细胞的潜能, 为肝脏疾病的治疗, 药物研究提供了新希望^[23,24].

2 干细胞治疗肝病临床应用现状

具有肝细胞分化潜能的干细胞, 理论上都可以用于肝细胞再生治疗, 目前用于肝损伤治疗的干细胞有BMSCs(如HSCs、MSC), 脐血干细胞, 外周干细胞等, 大多是通过肝动脉, 门静脉内或肝内注射等移植途径^[25].

2.1 BMSCs BMSCs是较好的细胞来源, 然而用BMSCs移植可能存在组织不相容问题, 故目前多采用自体BMSCs移植或移植组织类型相容的BMSCs. 自体BMSCs通过肝动脉移植进行肝损伤治疗, 创伤较小, 无免疫排斥, 是一种较为简单安全的治疗方法. 但也有些问题限制其临床应用: (1)BMSCs对肝损伤修复是促进微环境改善, 作用是短暂的, 可能需要多重治疗; (2)移植技术问题需要进一步规范, 如用于BMSCs纯化的表面标志, 移植途径, 细胞数量及移植的时机等; (3)移植细胞恶变的风险, 尤其是输入前体外扩增的, 需对其有效性及安全性进行长期评估; (4)需进一步明确BMSCs在肝内分化的过程^[26]及参与机制.

2.2 脐血干细胞移植 随着干细胞研究的深入, 人们已经了解脐带血里含有丰富的多能性干细胞. 脐带血在婴儿出生后多被丢弃, 然而这些血可能成为良好的干细胞来源. 从理论上讲, 干细胞可供人终生受用. 如能贮存人的干细胞, 尤其是贮存出生时的造血性干细胞, 则有可能将来在需要的时候, 用自身的干细胞来治疗疾病.

然而, 脐血干细胞移植尚有许多问题有待解决, 如脐血干细胞的数量, 不能满足成人的需要, 还需体外扩增. 另外移植植物抗白血病反应和移植植物抗宿主反应发生及脐血中母血的污染也是不容忽视的问题. 因此脐血干细胞在肝损伤中的应用还需要进一步评估, 还需要进一步明确其特性及其调控因素^[27,28].

2.3 外周血干细胞 另一种方法是采集外周血干细胞^[29], 外周血中含有大量的多能干细胞, 这些细胞容易采集, 来源丰富, 经粒细胞集落刺激因子刺激后, 收集动员的CD34⁺细胞进行移植, 用于肝损伤治疗^[30,31]. 已有研究^[32]表明, 在肝损伤患者, 肝内移植外周血来源CD34⁺细胞, 可使患者肝功能得以改善. 外周干细胞的应用较安全, 耐受性也较好, 是用于临床治疗的较

为理想的细胞来源.

干细胞在BAL中也有良好的应用前景. BAL支持系统是终末期肝病患者度过危险期的手段之一, 猪或人肝细胞曾作为生物反应器肝细胞源临床应用, 但尚有许多不足. BMSCs具有很强的再生能力及定向分化潜能, 将为BAL应用提供新的细胞来源.

此外, iPSCs来源细胞已经用于肝损伤动物模型的治疗研究^[33,34], 并且结果令人鼓舞, 尽管还有很多不足和未知领域, iPSCs仍是一种非常有前途的细胞, 让人们期待其在肝脏再生医学中的应用^[35-37].

3 干细胞治疗肝病存在的问题

尽管干细胞领域具有巨大的潜在市场及发展前景, 然而, 干细胞真正进入临床应用却还有许多限制. 主要有以下几个方面因素.

3.1 伦理问题 干细胞伦理的讨论一直没有停止, 尤其是针对ESCs^[38]. 有人认为干细胞研究有助于疾病治疗, 是医学发展的必然; 有人则认为, 干细胞研究可能破坏胚胎, 违反伦理. 目前肝损伤的干细胞治疗多用成体干细胞, 并非ESCs, 而且, 如果利用自体干细胞进行移植, 则并不涉及伦理限制. 然而, 随着干细胞科学不断发展深入, ESCs的应用及克隆技术等的应用也将成为可能, 要找到并实现伦理与科学之间的平衡并不容易. 因此, 只有在不断的研究探索中, 通过交流和对话, 在科学和人道之间寻求一定平衡, 使其既不影响干细胞健康发展, 又充分尊重人的权利和尊严, 为干细胞用于疾病的临床治疗开拓新的领域^[39,40].

3.2 干细胞临床疗效评估 干细胞的临床应用目前尚缺乏统一的疗效及安全评价体系. 尽管许多干细胞对肝损伤的疗效已经在动物试验中证实, 但在临床应用中仍然受到很多因素的影响, 如干细胞来源、数量、移植途径、患者的基础情况等原因, 使临床应用结果的评估无法完全客观统一. 因此, 应尽快建立干细胞应用规范的流程及统一的评估体系, 使干细胞的临床研究得以更加健康的发展.

3.3 有关干细胞应用的政策 对于干细胞的应用研究, 许多国家态度谨慎, 政策也并不统一, 尤其是对ESCs的研究, 这使干细胞应用研究的进一步发展受到限制. 2008年国际干细胞研究学会发布了《干细胞临床转化指南》, 一定程度

■ 相关报道

关于干细胞分化的调控机制, 目前仍未能完全了解. 近日美国乔治亚大学的一项研究揭示了干细胞分子信号调控的“开关”, 发现一种称为Wnt的信号分子的作用, 少量Wnt信号可使干细胞维持多能状态, 而大量的Wnt信号则促进干细胞分化. 这能使人们更深入地了解干细胞并更好地调控干细胞分化, 从而应用于临床.

■ 创新盘点

干细胞种类较多, 其特点及分化能力均不尽相同, 在临床应用研究中, 应根据不同情况, 结合基因工程, 细胞生物学, 组织工程学等, 选择适当的干细胞应用于临床, 如干细胞的安全性, 易获得程度以及伦理问题等。

上促进了干细胞应用的研究和发展. 我国对干细胞研究一直十分重视, 对干细胞的基础及应用研究政策不断完善改进, 2015年, 我国颁布了《干细胞临床研究管理办法》, 对干细胞临床研究进一步规范, 为我国干细胞应用研究提供了指导和依据.

4 干细胞在肝病领域的前景

干细胞在肝病中的应用前景是令人期待的, 目前已有干细胞应用于肝病临床的研究^[41-43], 多是采集成体干细胞提纯后直接移植, 成体干细胞可以来自自体, 从而避免伦理争论. 尽管目前干细胞应用只是起步阶段, 但为干细胞在肝病中应用打开了一扇新的大门, 有了一个良好的开端^[44,45]. 随着人们对再生医学的进一步探索及研究, 干细胞的应用将越来越起重要作用, 干细胞的应用将使一些不可治愈性疾病的治疗成为可能, 亦将对肝脏疾病的治疗具有重要意义. 然而, 由于干细胞的来源, 采集及移植途径均影响着其临床疗效, 因此有必要对目前干细胞治疗的流程及标准进行规范, 建立统一的干细胞操作治疗体系和治疗标准, 使干细胞临床应用能够健康持续的发展.

除了干细胞的直接应用, 干细胞与基因工程, 组织工程学的结合更加令人憧憬^[46-48], 也将是干细胞发展的方向. 如目前肝衰竭唯一可能治愈的方法是肝脏移植, 然而肝源的紧缺严重限制其发展, 肝组织工程学的发展是解决这一难题的有效途径. 通过细胞与生物材料的有机结合, 建成有生命力的活体组织, 如人造肝脏. 而干细胞与组织过程学的结合将为终末期肝病的根治提供了可能, 或是运用克隆技术, 使其成为人造器官组织的来源.

此外, 干细胞与基因工程的结合可以改造组织细胞所没有的特性, 配合基因修饰, 提供原有干细胞不具备的功能, 使难治性疾病, 包括肝病, 从基因层面得以治疗.

5 结论

目前, 干细胞在肝脏疾病治疗中的应用还只是一个起始阶段, 还有许多问题有待于进一步解决^[49], 例如我们还不能很好地控制干细胞的分化, 还不能有效解决脏器再生的问题, 也不能真正使终末期肝病完全治愈, 但现代干细胞学的研究给医学发展提供了一个方向, 也给肝脏晚期疾病的治疗提供了一个新的希望. 随着

细胞生物学、基因工程学、组织工程学及干细胞再生医学的不断发展^[50], 使肝衰竭、肝硬化、肝癌等一些严重疾患的治愈成为可能, 干细胞技术彻底治愈或替代损伤肝脏的日子将会到来^[51,52].

6 参考文献

- 1 Maguire G. Therapeutics from Adult Stem Cells and the Hype Curve. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7: 441-443 [PMID: 27190588 DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00125]
- 2 Christ B, Brückner S, Winkler S. The Therapeutic Promise of Mesenchymal Stem Cells for Liver Restoration. *Trends Mol Med* 2015; 21: 673-686 [PMID: 26476857 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.09.004]
- 3 Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 238-245 [PMID: 26911907 DOI: 10.1038/ncb3309]
- 4 Larijani B, Esfahani EN, Amini P, Nikbin B, Alimoghaddam K, Amiri S, Malekzadeh R, Yazdi NM, Ghodsi M, Dowlati Y, Sahraian MA, Ghavamzadeh A. Stem cell therapy in treatment of different diseases. *Acta Med Iran* 2012; 50: 79-96 [PMID: 22359076]
- 5 Shevela EY, Starostina NM, Pal'tsev AI, Shipunov MV, Zheltova OI, Meledina IV, Khvan LA, Leplina OY, Ostanin AA, Chernykh ER, Kozlov VA. Efficiency of Cell Therapy in Liver Cirrhosis. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 542-547 [PMID: 26902361 DOI: 10.1007/s10517-016-3215-7]
- 6 Michalopoulos GK, Khan Z. Liver Stem Cells: Experimental Findings and Implications for Human Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 876-882 [PMID: 26278502 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.004]
- 7 Flomerfelt FA, Gress RE. Bone Marrow and Fetal Liver Radiation Chimeras. *Methods Mol Biol* 2016; 1323: 109-115 [PMID: 26294402 DOI: 10.1007/978-1-4939-2809-5_9]
- 8 Shekari F, Baharvand H, Salekdeh GH. Organellar proteomics of embryonic stem cells. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2014; 95: 215-230 [PMID: 24985774 DOI: 10.1016/B978-0-12-800453-1.00007-5]
- 9 Liu T, Zhang S, Xiang D, Wang Y. Induction of hepatocyte-like cells from mouse embryonic stem cells by lentivirus-mediated constitutive expression of Foxa2/Hnf4a. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2531-2541 [PMID: 23744720 DOI: 10.1002/jcb.24604]
- 10 Tamai M, Aoki M, Nishimura A, Morishita K, Tagawa Y. In vitro recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived in vitro liver model. *Amino Acids* 2013; 45: 1343-1351 [PMID: 24081877 DOI: 10.1007/s00726-013-1594-x]
- 11 Yang S, Koteish A, Lin H, Huang J, Roskams T, Dawson V, Diehl AM. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 403-411 [PMID: 14767993]
- 12 Wójcik M, Bobowiec R, Martelli F. Effect of carotenoids on in vitro proliferation and

- differentiation of oval cells during neoplastic and non-neoplastic liver injuries in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 203-213 [PMID: 18812639]
- 13 Shiota G, Kunisada T, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Isono M, Nakamura T, Hamada H, Sakatani T, Sell S, Sato K, Ito H, Kawasaki H. In vivo transfer of hepatocyte growth factor gene accelerates proliferation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *FEBS Lett* 2000; 470: 325-330 [PMID: 10745090]
- 14 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
- 15 Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33: 738-750 [PMID: 11230756]
- 16 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168 [PMID: 10647940]
- 17 Körbling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, Champlin RE, Estrov Z. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002; 346: 738-746 [PMID: 11882729]
- 18 Tarnowski M, Sieron AL. Adult stem cells and their ability to differentiate. *Med Sci Monit* 2006; 12: RA154-RA163 [PMID: 16865077]
- 19 Margini C, Vukotic R, Brodosi L, Bernardi M, Andreone P. Bone marrow derived stem cells for the treatment of end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9098-9105 [PMID: 25083082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9098]
- 20 King A, Newsome PN. Bone marrow stem cell therapy for liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 494-501 [PMID: 25034281 DOI: 10.1159/000360491]
- 21 Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-1301 [PMID: 16410387]
- 22 Sun C, Hu JJ, Pan Q, Cao Y, Fan JG, Li GM. Hepatic differentiation of rat induced pluripotent stem cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11118-11126 [PMID: 26494966 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11118]
- 23 Yarygin KN, Lupatov AY, Kholodenko IV. Cell-based therapies of liver diseases: age-related challenges. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1909-1924 [PMID: 26664104 DOI: 10.2147/CIA.S97926]
- 24 Sampaziotis F, Cardoso de Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, Soares FA, Schruppf E, Melum E, Karlsen TH, Bradley JA, Gelson WT, Davies S, Baker A, Kaser A, Alexander GJ, Hannan NR, Vallier L. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 845-852 [PMID: 26167629 DOI: 10.1038/nbt.3275]
- 25 Mallet VO, Gilgenkrantz H. Mobilizing stem cells to repair liver after surgery: dream or reality? *J Hepatol* 2005; 43: 754-756 [PMID: 16171889]
- 26 Abdel Aziz M, Atta H, Roshdy N, Rashed L, Sabry D, Hassouna A, Aboul Fotouh G, Hasan N, Younis R, Chowdhury J. Amelioration of Murine Schistosoma mansoni Induced Liver Fibrosis by Mesenchymal Stem Cells. *J Stem Cells Regen Med* 2012; 8: 28-34 [PMID: 24693190]
- 27 Snykers S, De Kock J, Tamara V, Rogiers V. Hepatic differentiation of mesenchymal stem cells: in vitro strategies. *Methods Mol Biol* 2011; 698: 305-314 [PMID: 21431528 DOI: 10.1007/978-1-60761-999-4_23]
- 28 Lin H, Zhang Z, Shi M, Xu RN, Fu JL, Geng H, Li YY, Yu SJ, Chen LM, Lv S, Wang FS. [Prospective controlled trial of safety of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 487-491 [PMID: 23044231 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.07.002]
- 29 Gaia S, Smedile A, Omedè P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, Ottobre A, Abate ML, Marzano A, Rizzetto M, Tarella C. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 13-19 [PMID: 16635534]
- 30 Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I, Kaloyannidis P, Athanasiou E, Dourvas G, Kitis G, Fassas A. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol* 2006; 34: 1583-1587 [PMID: 17046578]
- 31 Gasbarrini A, Rapaccini GL, Rutella S, Zocco MA, Tittoto P, Leone G, Pola P, Gasbarrini G, Di Campli C. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 878-882 [PMID: 16875890]
- 32 Gordon MY, Levicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, M'Hamdi H, Thalji T, Welsh JP, Marley SB, Davies J, Dazzi F, Marelli-Berg F, Tait P, Playford R, Jiao L, Jensen S, Nicholls JP, Ayav A, Nohandani M, Farzaneh F, Gaken J, Dodge R, Alison M, Apperley JF, Lechler R, Habib NA. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006; 24: 1822-1830 [PMID: 16556705]
- 33 Roelandt P, Vanhove J, Verfaillie C. Directed differentiation of pluripotent stem cells to functional hepatocytes. *Methods Mol Biol* 2013; 997: 141-147 [PMID: 23546753 DOI: 10.1007/978-1-62703-348-0_11]
- 34 Fox IJ, Duncan SA. Engineering liver tissue from induced pluripotent stem cells: a first step in generating new organs for transplantation? *Hepatology* 2013; 58: 2198-2201 [PMID: 24114924 DOI: 10.1002/hep.26737]
- 35 Gerbal-Chaloin S, Funakoshi N, Caillaud A, Gondeau C, Champon B, Si-Tayeb K. Human induced pluripotent stem cells in hepatology: beyond the proof of concept. *Am J Pathol* 2014; 184: 332-347 [PMID: 24269594 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.026]
- 36 Subba Rao M, Sasikala M, Nageshwar Reddy D.

■应用要点

本文对目前干细胞在肝脏疾病中应用的现状,如干细胞类型,方法,效果等进行了分析总结,并对干细胞应用的发展方向及前景提出了展望,对于规范干细胞应用研究具有指导意义。

同行评价

本文选题新颖, 逻辑清楚, 根据目前干细胞研究的基础及肝病治疗临床应用现状展开述评, 阐明了干细胞应用于肝脏疾病的方法、种类及存在的问题, 并为干细胞在肝病治疗应用中的规范及前景提出了要求和希望, 有个人的独到见解。

Thinking outside the liver: induced pluripotent stem cells for hepatic applications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3385-3396 [PMID: 23801830 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3385]

37 Tani K. Towards the safer clinical translation of human induced pluripotent stem cell-derived cells to regenerative medicine. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2: 15032 [PMID: 26509183 DOI: 10.1038/mtm.2015.32]

38 Birnbacher D. Embryonic stem cell research and the argument of complicity. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 Suppl 1: 12-16 [PMID: 19281659]

39 Boppart MD, De Lisio M, Witkowski S. Exercise and Stem Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 423-456 [PMID: 26477925 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.005]

40 Movahednia MM, Kidwai FK, Jokhun DS, Squier CA, Toh WS, Cao T. Potential applications of keratinocytes derived from human embryonic stem cells. *Biotechnol J* 2016; 11: 58-70 [PMID: 26663861 DOI: 10.1002/biot.201500099]

41 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]

42 Kim G, Eom YW, Baik SK, Shin Y, Lim YL, Kim MY, Kwon SO, Chang SJ. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells for Patients with Chronic Liver Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1405-1415 [PMID: 26425036 DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1405]

43 Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 580-589 [PMID: 26354051 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580]

44 Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl* 2014; 20: 391-393 [PMID: 24273015 DOI: 10.1002/lt.23800]

45 Park Y, Chen Y, Ordovas L, Verfaillie CM. Hepatic differentiation of human embryonic stem cells on microcarriers. *J Biotechnol* 2014; 174: 39-48 [PMID: 24480567 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.01.025]

46 Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2011; 2: 403-430 [PMID: 22432625 DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257]

47 Jiang C, Jia S, Xu Y, Bao Q, Dong J, Lian Q. The application of multi-frequency fringe projection profilometry on the measurement of biological tissues. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S395-S403 [PMID: 26406029 DOI: 10.3233/BME-151328]

48 Mizumoto H, Hayashi S, Matsumoto K, Ikeda K, Kusumi T, Inamori M, Nakazawa K, Ijima H, Funatsu K, Kajiwarra T. Evaluation of a hybrid artificial liver module based on a spheroid culture system of embryonic stem cell-derived hepatic cells. *Cell Transplant* 2012; 21: 421-428 [PMID: 22793049 DOI: 10.3727/096368911X605321]

49 Gramignoli R, Tahan V, Dorko K, Skvorak KJ, Hansel MC, Zhao W, Venkataramanan R, Ellis EC, Jorns C, Ericzon BG, Rosenborg S, Kuiper R, Soltys KA, Mazariegos GV, Fox IJ, Wilson EM, Grompe M, Strom SC. New potential cell source for hepatocyte transplantation: discarded livers from metabolic disease liver transplants. *Stem Cell Res* 2013; 11: 563-573 [PMID: 23644508 DOI: 10.1016/j.scr.2013.03.002]

50 Chen Q, Khoury M, Limmon G, Choolani M, Chan JK, Chen J. Human fetal hepatic progenitor cells are distinct from, but closely related to, hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells* 2013; 31: 1160-1169 [PMID: 23404852 DOI: 10.1002/stem.1359]

51 Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 17-23 [PMID: 20012230 DOI: 10.1007/s12029-009-9092-9]

52 Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013; 13: 842-855 [PMID: 23642065]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



肠道菌群移植与溃疡性结肠炎

金博

金博, 中国人民解放军第三〇九医院消化内科 北京市 100091

金博, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病及临床免疫研究.

基金项目: 总参军事医学和老年病科研基金资助项目, No. ZCWS14C14.

作者贡献分布: 本文由金博独立完成.

通讯作者: 金博, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第三〇九医院消化内科. bjbo_jin@gmail.com

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-06-18
接受日期: 2016-06-28
在线出版日期: 2017-01-28

Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis

Bo Jin

Bo Jin, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China

Supported by: Military Medicine and Geratology Research Fund of the General Staff Department of Chinese People's Liberation Army, No. ZCWS14C14.

Correspondence to: Bo Jin, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. bjbo_jin@gmail.com

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-06-18
Accepted: 2016-06-28
Published online: 2017-01-28

Abstract

With the continuous improvement of the living

standards of Chinese people, the incidence of ulcerative colitis in China has been increasing. Recent studies have demonstrated that the pathogenesis of ulcerative colitis is closely related with the aberrance of intestinal microbiota of the host. Intestinal microbiota is composed of 10^{13} - 10^{14} bacterial cells, whose number is ten times of the number of human cells in the body. These bacteria significantly affect the health of the body, and are regarded as a virtual organ of the body. The pathogenesis of ulcerative colitis is related to the malfunction of the host immunity. Intestinal microbiota regulates the immune activities and hence affects the onset of ulcerative colitis. Fecal microbiota transplantation is an ancient regimen which is able to repopulate the intestinal microbiota of the recipient, and thus to rectify the aberrant immune function and to restore the physiological function of the body. In the current paper, we review the relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis and the effects of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal microbiota; Fecal microbiota transplantation; Immunity

Jin B. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 23-30
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/23.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.23>

摘要

随着我国人民生活水平的提高, 溃疡性结肠

■背景资料
肠道菌群变化可影响机体的免疫功能, 与溃疡性结肠炎的发病有密切关系, 改变肠道菌群的组成, 可能会对溃疡性结肠炎的治疗发挥有益的作用。

■同行评议者
李宁, 主任医师, 南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科; 刘刚, 主任医师, 天津医科大学总医院普通外科; 张涛, 副主任医师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

■ 研究前沿

肠道菌群是人的重要组成部分,被认为是人体的虚拟器官,对机体的免疫和代谢都有重要的影响,与多种疾病密切相关,溃疡性结肠炎的发病被认为与肠道菌群和机体免疫功能异常密切相关,是近年来研究的热点之一。

炎的发病越来越多.近年的研究发现溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群异常有密切关系.肠道菌群有 10^{13} - 10^{14} 个细菌体,比人体细胞数量多出一个数量级,这些细菌与人体健康有密切关系,被认为是人体的一个虚拟器官.溃疡性结肠炎的发病与机体的免疫功能异常有关,而肠道菌群对免疫系统有重要的调控作用.肠道菌群移植是一种古老的治疗方法,有效的肠道菌群移植可重构患者的肠道菌群,矫正畸变的免疫功能,促进机体功能恢复正常.本文就近年来肠道菌群与溃疡性结肠炎的关系及肠道菌群移植对溃疡性结肠炎的影响,结合作者本人的经验进行简要综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 粪菌移植; 免疫

核心提要: 溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群及免疫功能的异常有密切关系,肠道菌群也对免疫系统有重要影响.肠道菌群移植可纠正宿主异常的肠道菌群,从而影响免疫功能及溃疡性结肠炎的发生和发展.

金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 23-30 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/23.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.23>

0 引言

溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一种,是消化内科临床较为常见疾病之一.最初溃疡性结肠炎在西方欧美国家比较多见,而在亚洲国家少见.随着亚洲国家工业化进程的发展,溃疡性结肠炎在亚洲国家的发病率逐年上升,如香港居民溃疡性结肠炎的发病率从1997年到2006年上升了3倍^[1],大陆居民的发病率虽然尚无准确统计,但近年来随着国家经济的发展和生活质量的提高,溃疡性结肠炎的发病也越来越多^[2].

溃疡性结肠炎发病机制目前仍不清楚.虽然溃疡性结肠炎的首次报道至今已有160余年,但其发病机制至今仍在探索中.随着近年来分子遗传学、分子生物学以及免疫学等学科的发展,人们对溃疡性结肠炎的认识不断深入.已有许多实验研究表明,环境因素、遗传因素、肠道微生物、免疫因素与溃疡性结肠炎

的发生密切相关.目前认为机体的免疫系统与肠道微生物的相互作用可能是结肠炎症发生和迁延不愈的最重要原因之一^[3,4].

由于溃疡性结肠炎的发病机制仍未阐明,目前的临床治疗主要是使用抗炎药物如5-氨基水杨酸制剂及免疫抑制剂如糖皮质激素、硫唑嘌呤等,近年来单克隆抗体药物等新型药物也在溃疡性结肠炎的治疗中发挥了重要作用,如阻断 α 肿瘤坏死因子的Infliximab, Adalimumab及Golimumab等,但仍有部分溃疡性结肠炎患者对这些治疗反应欠佳.另外对于上述治疗有效的患者来说,也需要长期维持治疗,而且容易复发,对患者的身心影响极大,对社会医疗资源也是很大的花费.因此,近年来对溃疡性结肠炎的新疗法进行了很多有益的探索.

1 肠道菌群移植的由来及发展

肠道菌群是包括肠道内的细菌和真菌等多种微生物的总称.肠道菌群移植是将健康人的肠道菌通过上消化道或下消化道途径注入受者的肠道,使之在受者的肠道内定植和繁殖,从而改变受者肠道菌群的构成,达到改变受者肠道的微生态,从而影响受者的免疫和代谢功能,产生治疗效果的目的.由于新鲜粪便的一半以上是由肠道菌群组成,因此肠道菌群移植最常用的方式是粪便菌群移植,这也是近年来引起广泛重视的一种治疗探索.肠道菌群移植是一种古老的疗法,在公元四世纪我国晋代葛洪的《肘后备急方》中即有“并善,又绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳.”的记载,西方最早的临床应用是1958年用于治疗伪膜性肠炎^[5,6].但这种疗法一直未受到重视,直到2013年初van Nood等^[7]在新英格兰医学杂志发表了用此种方法治疗复发性难辨梭状芽胞杆菌肠炎的随机对照实验结果.该研究将患者分为3组,即万古霉素加洗肠并肠道菌群移植组,万古霉素组及万古霉素加洗肠组.中期分析的结果表明,在接受菌群移植的16例患者中有13例在首次肠道菌群移植后即痊愈,另外3例患者接受了第2次菌群移植后有2例痊愈,治愈率达94%(15/16),而万古霉素治疗组的13例患者有4例痊愈(31%),万古霉素加洗肠组13例患者有3例被治愈(23%).鉴于伦理考虑,作者中止了该项临床实验,全部患者都转为肠道菌

群移植治疗^[7]. 此文的报道引起了学术界对这种古老疗法的关注^[8,9], 也引发了应用肠道菌群移植治疗其他多种疾病的思考和探索^[10,11].

鉴于肠道菌群在炎症性肠病的发生和发展中发挥重要作用, 且溃疡性结肠炎患者常并发难辨梭状芽胞杆菌肠炎的事实, 医疗界开始探索肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的可行性^[12-15].

2 肠道菌群对免疫系统的影响

溃疡性结肠炎的发病与免疫系统功能紊乱有密切关系, 探索其治疗方法就需要了解该方法对免疫功能的影响和调控作用. 近年来对肠道菌群影响机体生理功能的认识越来越深入, 肠道菌群已经被认为是机体不可或缺的一个重要虚拟器官, 在机体的能量代谢、免疫系统的发生和功能调控等多个方面发挥重要作用^[16]. 肠道菌群是由1000种以上的细菌所构成, 约含有 10^{13} - 10^{14} 个细菌体, 比人类体细胞数量多出一个数量级, 所包括的基因数是人类基因组基因数量的100倍以上^[17,18], 人粪便中约一半是肠道微生物^[19]. 肠道菌群所包含的细菌大多数为厌氧菌, 且大多数品种(50%-90%)是不可培养的^[16]. 不同个体的肠道菌群构成不同, 同一个体的不同年龄段, 肠道菌群的种类也有差别^[20].

人的肠道内有上万亿的细菌, 1 g粪便中含有 10^{11} 个菌体^[21]. 用16sRNA测序方法分析发现肠道菌群主要归属于四个菌门, 即拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门^[22]. 肠道菌群与免疫系统的相互作用, 一方面对抗致病菌发挥对机体的保护作用, 另一方面诱导对共生菌的免疫耐受以维护肠道内环境的稳定, 这个过程被称为定植抵抗^[23].

肠道菌群对于肠道黏膜的正常发育和黏膜免疫功能有重要的影响. 无菌小鼠的肠黏膜绒毛毛细血管发育不良, 黏膜相关淋巴组织的发育及抗体的产生也出现缺陷, 黏膜固有层细胞数减少, 肠系膜淋巴结生发中心浆细胞数量减少. 肠道菌群还可通过病原相关分子模式调节Toll样受体在免疫细胞的表达, 并通过Toll样受体激活核因子- κ B信号通路及促进炎症细胞因子及 α 和 β 干扰素的产生, 从而增加共刺激分子在抗原提呈细胞表面的表达, 进而激活T细胞^[20]. 因此肠道菌群不仅对天然免疫有调控作用, 而且也对适应性免疫有重要作用. 另外, 肠

道菌群还参与机体的能量代谢和物质代谢. 肠道菌群的失调会导致机体各种疾病的发生.

肠道微生物与机体免疫系统的相互作用主要是通过Toll样受体介导的. 与在机体的其他部位激活Toll样受体所不同的是, 正常情况下胃肠道黏膜固有层的巨噬细胞和树突状细胞的Toll样受体激活后, 移行到肠道Peyer's集合淋巴结, 激活T细胞, 促进调节性T淋巴细胞(regulatory T cell, Treg)的激活和分化, 并产生白介素-10、转化生长因子- β 等抑制性细胞因子, 诱导机体对肠道菌群的免疫耐受性, 称为黏膜耐受或口服耐受^[24]. 许多因素可以引起肠道菌群的失调, 如现代生活方式导致的饮食结构的改变, 现代药物的使用如抗生素、制酸剂、质子泵抑制剂、非固醇类抗炎药物等. 肠道菌群失调导致侵袭性细菌过增长, 产生大量抗原引起病理性的免疫反应和肠道黏膜通透性的增加. 肠道的抗原提呈细胞及黏膜上皮细胞因免疫反应失控而产生大量的免疫活性细胞因子, 导致Th1和Th17细胞分化、激活和增殖, 而Treg细胞功能降低, 导致肠道炎症的发生^[25].

3 肠道菌群移植对溃疡性结肠炎的影响

肠道菌群移植常采用粪菌移植的方式, 是将健康捐献者的粪便混悬液输注到患者的胃肠道内以达到治疗疾病的目的^[26]. 目前调控肠道菌群的方法有三种, 即: (1)应用益生元促进肠道有益菌的生长; (2)补充益生菌; (3)健康人肠道菌群移植, 重构患者的肠道菌群^[27]. 由于肠道菌群由超过1000种以上的细菌组成, 而目前对于绝大多数肠道菌的作用缺乏认识, 因此, 益生元和益生菌的使用虽然取得了一定的效果, 但并没有达到理想的疗效. 近年来, 粪菌群的移植成为患者肠道菌群重构的主要手段之一, 用于重构已发生异常的肠道菌群^[28].

肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的报道目前仍然较少, 在2012年以前全球共有17篇使用肠道菌群移植治疗炎症性肠病的报道, 共治疗炎症性肠病患者41例(其中27例溃疡性结肠炎, 12例克罗恩病, 2例未分类), 均为个案报道. 患者接受肠道菌群移植后, 随访时间为2 wk至13年, 76%的患者(19/25)症状明显减轻, 76%的患者(13/17)可以停止药物治疗, 63%的患者(15/24)病情完全缓解, 其中有15例患者伴有难辨梭状芽胞杆菌肠炎全部治愈^[29]. 从这些个案

■ 相关报道

2015年*Gastroenterology*上发表的2篇粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究, 是近年来发表的较为权威的2篇论文. 这两项研究的结果均提示粪菌移植的疗效与捐赠者及患者的因素有密切关系.

■ 创新盘点

肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎是目前研究的热点之一。本文总结了目前最新的研究报道,并结合了作者自己的初步研究结果,分析了肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的进展及影响疗效的可能因素。

报道的结果来看,肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的疗效或许优于药物治疗^[17]。

2015年*Gastroenterology*同时报道了肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的两项双盲随机对照实验研究结果。一项由荷兰医师进行的TURN试验,是一个单中心的双盲随机对照研究,共纳入50例轻中度溃疡性结肠炎患者,研究对象排除了伴有难辨梭状芽胞杆菌感染者及近30 d内应用抗生素或益生菌者,按照1:1的比例随机分为接受捐献者粪便悬液的治疗组和接受自体粪便悬液的对照组,患者经鼻-十二指肠管途径,共接受2次各500 mL粪便混悬液的输入,两次治疗间隔3 wk,结果在临床症状改善和内镜下黏膜病变的改善方面,两组都没有统计学差异,12 wk后进一步分析发现治疗组有效的患者肠道菌群与其捐赠者类似,而无效的患者其肠道菌群构成无明显改变^[30]。这种现象也被其他研究报告^[31]证实。本项临床试验在进行第2次中期分析时,由于疗效不佳,被数据安全监控委员会建议中止。另外一项临床试验是由加拿大医师进行的单中心双盲随机对照研究。治疗组和对照组分别纳入38例和37例溃疡性结肠炎患者,排除了感染性因素导致溃疡性结肠炎发作的患者及6 wk内服用过抗生素及益生菌的患者,允许继续使用常规药物如5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂或肿瘤坏死因子拮抗剂,健康捐献者粪便50 g加300 mL饮用水充分混匀、过滤,取50 mL滤液给予治疗组患者保留灌肠,1次/wk,共6 wk,对照组患者用50 mL水同样保留灌肠,在治疗前及第7周时行乙状结肠镜检查,比较两组患者的Mayo积分、炎症性肠病问卷积分及生活质量问卷积分的差异。治疗组的缓解率为9/38(24%),对照组为2/37(5%),两组比较有显著差异($P = 0.03$),但没有患者能达到Mayo内镜积分为0的状态,在症状和生活质量改善方面两组患者没有显著差异。进一步分析发现来自某个捐献者的粪菌治疗效果显著好于其他捐献者。随访显示在第7周时病情缓解的9例患者在第52周时仍有8例患者保持病情缓解,其中4例患者停止药物治疗。同样地,该项试验由于没有达到预期的主要疗效指标,在中期分析时被数据监控和安全委员会建议停止^[32]。类似的研究^[33]同样表明,4例儿童溃疡性结肠炎患者接受单次经鼻胃管途径粪菌移植后,临床

症状及粪便钙卫蛋白及血清C-反应蛋白、白细胞压积及白蛋白水平均无改善。

我们也对肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎患者进行了初步的临床观察。我们采用健康捐献者粪便50-100 g,按5 mL/g粪便的比例用灭菌生理盐水制成粪便混悬液,经过滤除渣后的粪菌悬液,离心浓缩成50-100 mL体积后,给予溃疡性结肠炎患者保留灌肠。考虑到前述的研究采用的肠道菌群移植次数较少,间隔较长(共2次,间隔3 wk;共6次,1次/wk;单次),移植的肠道菌群或许不能在患者的肠道内占据优势地位,因此,我们增加了移植的频率和总次数,采用5次/wk,连续治疗2 wk,患者共接受肠道菌群移植10次,以期移植的肠道菌群有足够的数量,能够在患者的肠道占据优势菌群的地位。治疗结束1 mo后复查结肠镜。从初步的观察结果看,我们接受肠道菌群移植的患者在移植治疗结束1 mo后,内镜下观察结肠黏膜病变无显著的改善,仍呈现充血、溃疡及脓苔的征象(图1)。

但患者的主观症状如排便次数、大便性状、排便急迫等均有明显改善,尤其是排便次数及排便急迫感改善明显。有的患者肠道菌群移植治疗前排便急迫,经常来不及走到厕所即便溺在裤内,每天排稀便3次以上,肠道菌群移植治疗后该患者每天排便1次,为成型便,便溺在裤内的现象未再发生,生活质量有显著提高,粪便中脓血虽有减少,但仍然存在,无结肠镜结果的改良Mayo评分有明显改善(图2)。

4 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的前景和展望

在溃疡性结肠炎的治疗中,肠道菌群移植的疗效报道不尽相同。最近报道的一项Meta分析,纳入了11项研究报告(包括2项随机对照研究,1项开放的病例对照研究和8项队列研究)共133例溃疡性结肠炎患者,结果表明肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的临床缓解率为30.4%,通过上消化道或下消化道进行菌群移植没有显著差别,单次移植或多次移植对于溃疡性结肠炎的临床缓解率也没有显著的影响^[34]。但也有报道^[35]说明重复的肠道菌群移植或许优于单次移植治疗。虽然肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的临床缓解率并不理想,但对于患者的生活质量还是有比较明显的改善^[36],

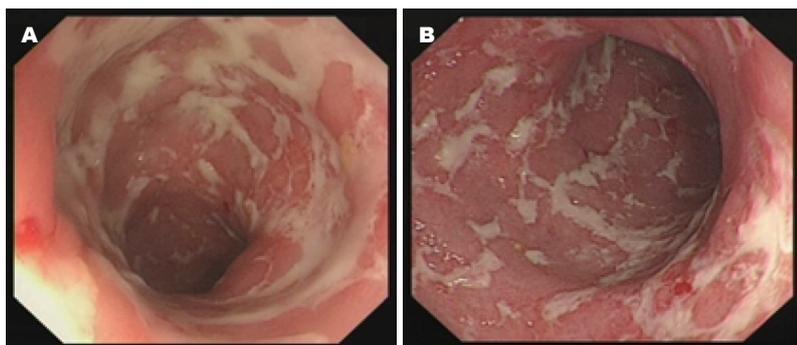


图 1 肠道菌群移植前后溃疡性结肠炎患者结肠镜检查结果. A: 肠道菌群移植治疗前患者结肠镜检查, 可见乙状结肠黏膜充血、水肿, 多发溃疡及脓苔; B: 肠道菌群移植治疗后1 mo患者结肠镜检查, 乙状结肠病变较治疗前无明显好转.

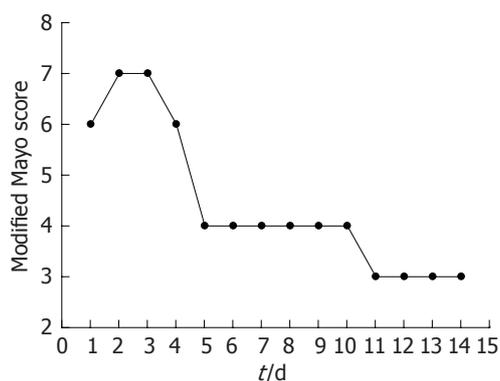


图 2 肠道菌群移植治疗期间患者无结肠镜结果的改良 Mayo 积分变化. 可见患者的无结肠镜结果的改良 Mayo 积分随着治疗的进行逐渐减低.

安全性好, 操作方便^[37], 这也与我们观察的结果类似. 从现有的报道结果来看, 来自不同捐赠者的肠道菌群对患者的疗效是有差别的, 不同的患者对肠道菌群移植的治疗反应也不尽相同, 目前尚不了解肠道菌群中的哪种/哪些种细菌对溃疡性结肠炎产生治疗作用, 规范的肠道菌群移植究竟是使用捐赠者的全部粪菌, 还是选择有效的几种菌群在体外混合后进行移植^[38], 也不明确什么样的溃疡性结肠炎患者对肠道菌群移植有较好的治疗反应. 今后的研究应该解决这两方面的问题, 使肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎转变成肠道菌种移植治疗某种有特殊适应证的溃疡性结肠炎患者, 使肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎成为一种更有针对性的治疗方法. 从目前的资料看, 鉴于肠道菌群移植对于难辨梭状芽胞杆菌肠炎的明确疗效^[39,40], 对于伴有难辨梭状芽胞杆菌感染的炎症性肠病患者或许是更好的选择^[23,41].

肠道菌群移植后, 由于肠道菌群组成的改变, 可能会导致受者黏膜细胞基因表达的

改变^[42], 肠道黏膜免疫功能的改变^[43], 肠道生态环境的改变^[44], 以及机体代谢的改变^[45], 这不仅影响到胃肠道疾病的变化, 也影响到胃肠道外其他疾病的病程^[46]. 因此肠道菌群移植带来的受者的病理和生理的改变, 也需要长期的观察.

另外, 由于肠道菌群的多样性和不确定性, 目前肠道菌群移植的治疗规范难以制定. 肠道菌群究竟是作为一种药物来管理, 还是作为一种人体的组织器官来管理, 也有较大争议. 美国食品药品监督管理局在2012年将人类粪便归类为药物, 但由于粪便成分的高度可变性及其广泛的可获得性, 使其作为药品管理难以实施^[47-50], 也难以制订相应的治疗指南^[51]. 这些问题都制约着肠道菌群移植的规范化及其具体应用, 有效菌种的明确及治疗对象的明确, 不仅会使这种治疗方法更加规范, 也会使管理更为规范^[52].

5 结论

溃疡性结肠炎的发病与肠道菌群有密切的关系, 但究竟是哪种细菌导致了溃疡性结肠炎的发生目前尚无明确的结论, 因此肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎也只能是一种临床的探索性试验, 无法按照特定的菌群进行扩增或移植. 但从目前的临床试验结果看, 来自某些捐献者的肠道菌群移植后, 疗效明显好于其他捐献者的肠道菌群, 说明有某些特定的菌群对疗效产生决定性的影响^[32].

早期的某些个案报道显示肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的疗效显著, 这可能是由于这些个案报道的作者只选择了有效的病例进行报道, 而治疗无效的病例则被放弃报道的缘故. 从目前的几项小规模随机对照临床试验

应用要点

本文通过总结相关研究的结果, 分析了影响肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎疗效的相关因素, 提出了此类研究目前尚未解决的问题, 为今后的研究指出了方向.

■名词解释

粪菌移植: 将捐赠者新鲜粪便中的菌群通过淘洗、过滤、离心等方法分离出来, 通过上消化道或下消化道途径移植到受者肠道, 使其在受者肠道生长、繁殖, 从而改变受者肠道菌群的组成和内环境, 达到治疗的作用。

的结果看, 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎具有一定的疗效, 但远不像原先想象的那样疗效显著。从我们的观察结果看, 短时间内多次肠道菌群移植有助于移植菌群在患者肠道占据优势地位, 对于缓解患者的临床症状是有效的, 但与单次移植相比是否有差别, 还需要进一步的观察, 另外肠道菌群移植对于黏膜病变是否有改善还需更长时间的观察。

总之, 在肠道菌群移植对于溃疡性结肠炎的治疗方面, 还有很多的未解之谜, 需要大量的临床和基础研究去探索和规范化^[53]。

6 参考文献

- 1 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 2 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
- 3 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 653-655 [PMID: 22017691 DOI: 10.1586/egh.11.71]
- 4 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60150-0]
- 5 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauver AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
- 6 Cutolo LC, Kleppel NH, Freund HR, Holker J. Fecal feedings as a therapy in Staphylococcus enterocolitis. *N Y State J Med* 1959; 59: 3831-3833 [PMID: 13813452]
- 7 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
- 8 Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013; 368: 474-475 [PMID: 23323865 DOI: 10.1056/NEJMe1214816]
- 9 Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation: a new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S80-S84 [PMID: 25291136 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000244]
- 10 Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1119-1125 [PMID: 25274035 DOI: 10.1111/1469-0691.12799]

- 11 Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 230-237 [PMID: 24976806]
- 12 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]
- 13 Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med* 2014; 63: 69-74 [PMID: 25500625 DOI: 10.2302/kjm.2014-0006-RE]
- 14 Kahn SA, Goepfing SR, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation: an interest in IBD? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2014; 79: 101-114 [PMID: 25227298 DOI: 10.1159/000360715]
- 15 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/mog.0000000000000027]
- 16 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 17 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
- 18 Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308 [PMID: 23814609 DOI: 10.1177/1756283x13482996]
- 19 De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, Ng SC, McSweeney C, Kirkwood C, Morrison M, Kamm MA. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 372-390 [PMID: 21604329 DOI: 10.1002/ibd.21751]
- 20 Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, Ojetti V, Scarpellini E, Gasbarrini A. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 323-333 [PMID: 23426535]
- 21 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- 22 Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1639-1650 [PMID: 16553872 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x]
- 23 van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 34-39 [PMID: 24241245 DOI: 10.1097/mog.0000000000000024]
- 24 Jin B, Sun T, Yu XH, Yang YX, Yeo AE. The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:

- 836485 [PMID: 22737174]
- 25 Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 17-21 [PMID: 24010101 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.17]
- 26 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]
- 27 Verbeke KA, Boesmans L, Boets E. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? *Proc Nutr Soc* 2014; 73: 490-497 [PMID: 24969143 DOI: 10.1017/s0029665114000639]
- 28 Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, Young VB. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio* 2014; 5: e00893-e00814 [PMID: 24939885 DOI: 10.1128/mBio.00893-14]
- 29 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]
- 30 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-118.e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
- 31 Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, Marquis SR, Miller SI, Zisman TL. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2015; 10: e0133925 [PMID: 26288277 DOI: 10.1371/journal.pone.0133925]
- 32 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
- 33 Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 27-29 [PMID: 25162366 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000544]
- 34 Sun D, Li W, Li S, Cen Y, Xu Q, Li Y, Sun Y, Qi Y, Lin Y, Yang T, Xu P, Lu Q. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3765 [PMID: 27281075 DOI: 10.1097/md.00000000000003765]
- 35 Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, Xu H, Xiang J, He Z, Zhang T, Nie Y, Wu K, Fan D, Ji G, Zhang F. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med* 2015; 13: 298 [PMID: 26363929 DOI: 10.1186/s12967-015-0646-2]
- 36 Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, Li J. Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 517597 [PMID: 26146498 DOI: 10.1155/2015/517597]
- 37 Scaldaferrri F, Pecere S, Petito V, Zambrano D, Fiore L, Lopetuso LR, Schiavoni E, Bruno G, Gerardi V, Laterza L, Pizzoferrato M, Ianiro G, Stojanovic J, Poscia A, Papa A, Sterbini FP, Sanguinetti M, Masucci L, Cammarota G, Gasbarrini A. Efficacy and Mechanisms of Action of Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Pitfalls and Promises From a First Meta-Analysis. *Transplant Proc* 2016; 48: 402-407 [PMID: 27109966 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040]
- 38 Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-1582 [PMID: 24412527 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.004]
- 39 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 40 Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovanelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt L. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065-1071 [PMID: 24890442 DOI: 10.1038/ajg.2014.133]
- 41 Aratari A, Cammarota G, Papi C. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in a patient with chronic refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 367 [PMID: 25687205 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv034]
- 42 Kellermayer R, Nagy-Szakal D, Harris RA, Luna RA, Pitashny M, Schady D, Mir SA, Lopez ME, Gilger MA, Belmont J, Hollister EB, Versalovic J. Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 604-606 [PMID: 25853207 DOI: 10.1038/ajg.2015.19]
- 43 Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 210-214 [PMID: 24399149 DOI: 10.1038/mi.2013.117]
- 44 Khoruts A, Weingarden AR. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunol Lett* 2014; 162: 77-81 [PMID: 25106113 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.07.016]
- 45 Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients* 2016; 8: 202 [PMID: 27058556 DOI: 10.3390/nu8040202]
- 46 Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, Hess T, Heyman S, Kwiecien S, Konturek SJ, Koziel J. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-

同行评价

本文充分综述了本学科的研究进展, 内容丰富, 论述得当, 对粪菌移植与溃疡性结肠炎的关系做了较为详细的阐述. 参考文献较新, 语言流畅, 详略得当.

- gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483-491 [PMID: 26348073]
- 47 Vyas D, Aekka A, Vyas A. Fecal transplant policy and legislation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6-11 [PMID: 25574076 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.6]
- 48 Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 541-545 [PMID: 24368622 DOI: 10.1093/cid/cit950]
- 49 Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1106-1111 [PMID: 25274251 DOI: 10.1111/1469-0691.12801]
- 50 Kelly CR, Kunde SS, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 283-288 [PMID: 24107393 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.060]
- 51 Bourlioux P. Faecal microbiota transplantation: Key points to consider. *Ann Pharm Fr* 2015; 73: 163-168 [PMID: 25747146 DOI: 10.1016/j.pharma.2015.02.001]
- 52 Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e97 [PMID: 25340496 DOI: 10.1097/md.000000000000097]
- 53 Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14805-14820 [PMID: 25356041 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14805]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来

黄源春, 谭学瑞

黄源春, 汕头大学医学院第一附属医院检验科 广东省汕头市 515041

谭学瑞, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科 广东省汕头市 515041

谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事心血管疾病基础与临床方面的研究。

基金项目: 广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目子课题基金资助项目, No. 2015048.

作者贡献分布: 黄源春负责课题及论文撰写; 谭学瑞负责课题设计与指导论文校稿。

通讯作者: 谭学瑞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 515041, 广东省汕头市长平路57号, 汕头大学医学院第一附属医院心血管内科. tanxuerui@vip.sina.com

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-06-29

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2017-01-08

Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future

Yuan-Chun Huang, Xue-Rui Tan

Yuan-Chun Huang, Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Xue-Rui Tan, Department of Vasculocardiology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Provincial High-level University Key Discipline Construction Fund for “Research and Control of Infectious Diseases”, No. 2015048.

Correspondence to: Xue-Rui Tan, Professor, Chief Physician, Department of Vasculocardiology, the First

Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 57 Changping Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. tanxuerui@vip.sina.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-06-29

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2017-01-08

Abstract

It has been demonstrated that gut microbiota, such as microbiota component, specific flora, and category changes, is highly associated with different diseases. This review systematically describes the association between the dysbiosis of gut microbiota and specific cardiovascular diseases, *e.g.*, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. In addition, we discuss the category changes in gut microbiota found in these diseases and the possible pathogenic mechanisms. Gut dysbiosis may be one of the causes of cardiovascular diseases. Antibiotics and probiotics have a positive effect on blood pressure, and probiotics also work in hyperlipemia. Drugs altering the metabolic activity of gut microbiota can decrease the level of trimethylamine N-oxide and thus lower blood pressure. In addition, it has been found that the Mediterranean-style diet can prevent cardiovascular diseases. Therefore, regulation of gut microbiota might be a potential therapy for cardiovascular diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Hypertension; Atherosclerosis; Trimethylamine N-oxide; Myocardial

背景资料

人体的微生态变化涉及各个器官和组织, 包括大脑、肠道、肝脏、血管、脂肪等。肠道微生物的组成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病如代谢性疾病、心脑血管疾病等疾病的发生有密切的相关性。目前对肠道菌群与胃肠道疾病、肿瘤和代谢性疾病的研究较多, 对他与心血管病的相关性研究尤其是致病机制方面的研究尚不是太成熟。

同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

■ 研究前沿

肠道菌群失调与心血管疾病相关, 调控肠道菌群来预防和治疗心血管疾病成为可能, 如应用抗生素降血压; 益生菌调节血脂、胆固醇和降低血压; 采用干扰肠道菌代谢活性的药物, 降低氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)水平来防治心血管疾病; 通过地中海式饮食预防心血管疾病。

infarction; Heart failure; Cardiovascular disease; Association; Antibiotics; Probiotics

Huang YC, Tan XR. Association of gut microbiota with cardiovascular diseases: Present and future. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 31-42 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.31>

摘要

肠道菌群组成、特异性菌种或菌群的变化与各类疾病的发生有密切的相关性。本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一。调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗新靶点, 如应用抗生素降低血压、益生菌调节高脂血症和降血压; 采用干扰肠道菌群代谢活性的药物, 如降低氧化三甲胺水平来防治心血管疾病, 通过地中海式饮食来预防心血管疾病。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 高血压; 动脉粥样硬化; 心肌梗塞; 氧化三甲胺; 心力衰竭; 心血管疾病; 相关性; 抗生素; 益生菌

核心提要: 人类肠道菌群是一个复杂的群落, 具有多种重要的功能。肠道菌群的构成、基因丰度、特异性菌种或菌群的变化与心血管疾病等的发展和发生有密切的相关性。调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点。

黄源春, 谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关: 现状与未来. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 31-42 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/31.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.31>

0 引言

人类肠道菌群是一个复杂的群落, 据估计, 人体肠道菌群可包括500-1000种细菌。种类虽多, 但各种细菌的数量差别却很悬殊: 占总数数量99%以上的细菌是由其中30-40种细菌构成的, 其他多种细菌则只占到很小的比例^[1]。肠道菌群在免疫和防御、消化和代谢、炎症和细胞增殖中起到重要作用, 不仅跟肠道上皮细胞通信, 还能与远端器官、机体其他系统相互作

用^[2,3]。据估算, 一个正常成人体内, 肠道细菌总重量可达1.0-1.5 kg, 包含的细菌数量达到1014个^[4]。肠道基因组所包含的基因多达数百万, 是人类基因组的100倍之多, 其中包含多个与物质代谢、免疫、信号相关的基因群体^[5]。他们除了能够影响体质量和消化能力, 抵御感染和自身免疫疾病的患病风险, 还与多种疾病存在相关性, 如炎症性肠病、糖尿病、肥胖、胃肠道癌症、肝硬化、高尿酸血症、自身免疫性疾病、过敏性疾病等^[6-11]。健康的肠道菌群被视为机体健康的一个重要确定因素, 肠道菌群构成的改变和菌群失调与健康状况的改变有关。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)自2008年起就陆续投入了150亿美元进行人体微生物研究工程, 对呼吸道、皮肤、泌尿道、胃肠道、阴道的菌群进行了详尽的种群研究^[12]。自美国NIH人体微生态计划和欧盟肠道微生态计划启动以来, 肠道菌群倍受人们关注, 已成为国际上的研究热点。目前, 国际上很多国家相继启动了人类微生物组计划, 其中包括加拿大、澳大利亚、法国、朝鲜、爱尔兰等^[13]。

随着分子生物学实验技术的日益完善, 多种技术在肠道菌群研究方面已开展应用, 如荧光原位杂交、基于聚合酶链式反应的变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)技术、实时荧光定量PCR技术、基因芯片技术及测序技术等, 能更全面、更精确地分析肠道菌群, 为此领域的研究带来新的革命性的飞跃, 尤其是新一代测序技术和宏基因组研究的发展, 极大地推动了肠道微生物组学的研究^[14]。

心血管疾病的发病率和死亡率在全球一直呈上升趋势, 严重危害人类的健康。我国心血管发病形势严峻, 据《中国心血管病报告2013》报道, 中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 目前估计全国有心血管病患者2.9亿, 其中高血压2.7亿, 心肌梗塞250万人, 心力衰竭450万人, 每5个成人中有1例患心血管病^[15]。中国30%的人存在≥3个心血管危险因素, 即近4亿人口同时存在≥3个的心血管危险因素^[16]。如何早期预防和治疗心血管疾病, 寻找药物作用的有效靶点, 开辟新的治疗途径, 成为此领域的研究热点。近年来关于肠道菌群与疾病的

相关性研究不断涌现, 肠道菌群在人类健康中的作用也越来越得到人们关注. 研究表明, 肠道菌群与心血管疾病具有一定相关性, 通过干扰肠道细菌来预防心脏病, 调控肠道菌群有望成为治疗心血管疾病的新兴疗法.

由于肠道菌群具有多种功能, 大量学者已致力于对肠道菌群进行更深入的研究. 微生物的传统研究手段是利用体外培养和分离培养, 分析单独菌株或菌群的生理功能. 但是很多种类的肠道菌群只能在人体内生存而不能被体外培养, 因此传统手段对肠道菌群如此复杂的结构显得捉襟见肘. 不过, 随着测序技术的进步, 尤其是宏基因组学方法的日益成熟, 使得人们可以对肠道菌群所包含的所有基因进行分析, 更深层次地探究肠道菌群和人体健康的关系.

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 肠道菌群的种类变化和可能的致病机制, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 调控肠道菌群有望作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

1 肠道菌群失调与高血压相关

高血压是一个由许多病因引起的处于不断进展状态的心血管综合征, 可导致心脏和血管功能与结构的改变, 是遗传易感性和环境因素相互作用的结果^[17]. 基因遗传因素只占一小部分, 更多则取决于环境与社会因素的综合影响, 包括感染、毒素作用、药物、城市化、社会经济地位、饮食、心理压力等方面. 既往对高血压环境因素的研究主要是基于饮食和精神应激考虑, 但人体是一个整体, 与外界生态环境相适应的同时, 人体内部是否也存在一个生态系统影响血压? 肠道菌群对高血压是否存在影响?

2015年Yang等^[18]报道了肠道菌群失调与高血压可能相关, 是心血管领域里的一大发现. 其研究有多项发现: (1)原发性高血压大鼠的血压水平和肠道菌群改变相关, 粪便变异程度增大, 产生酯类和丁酸的菌群显著减少. 除了厚壁菌门与拟杆菌比例增加5倍外, 微生物的丰富性、多样性和均匀分布程度和每毫升的

DNA含量均明显减少. 对粪便菌群的DNA变异度进行分析, 发现原发性高血压大鼠的粪便菌群的变异程度大大超过正常大鼠. 这些变化伴随着酯类和丁酸产生细菌减少而发生, 自发性高血压大鼠粪便中分泌乳酸的菌群显著增加, 如链球菌和乳杆菌较多, 产生丁酸盐的菌群显著减少; (2)口服米诺环素对恢复肠道菌群有效: 自发性高血压大鼠口服米诺环素治疗后, 发现除了减缓血压升高, 米诺环素主要通过降低厚壁菌门与拟杆菌比例, 从而使高血压个体的肠道菌群再平衡; 肠道微生物多样性增加, 其中产乳酸和产丁酸盐的微生物增加. 在长期血管紧张素II输注的大鼠模型中, 也发现类似改变, 表现为菌群丰富性显著降低, 厚壁菌门与拟杆菌比例显著增加; (3)对人类高血压患者小队列人群的肠道菌群进行测序分析, 发现存在肠道菌群失调, 肠道菌群丰富性及多样性减低. 患者的菌群丰度、均匀度、歧异度明显不同, 粪便菌群的变异程度大. 上述结果表明, 肠道菌群失调可能与人类高血压存在密切的相关性.

口服抗生素治疗高血压是心血管领域里的一个新发现, 目前尚欠缺临床研究的支持. 近期有学者报道了一例应用广谱抗生素如万古霉素、利福平和左旋氧氟沙星协助治疗难治性高血压的成功病例, 说明抗生素能明显改善肠道菌群, 并启动潜在的血压调控机制, 对降低血压有作用^[19]. 抗生素降压的具体机制仍有待日后考究.

国内有研究^[20]应用16SrDNA-PCR-DGGE技术比较哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属和梭菌属结构的差异, 结果初步确认肠道的一种细菌: 非纯培养克隆株nbw1009b01c1与哈萨克族高血压的发病有关, 肠道菌群中拟杆菌属和/或梭菌属数量的变化以及上述细菌的出现, 可能会影响新疆哈萨克族高血压的发生和发展, 高血压患者的梭菌属的数量比正常对照组增多, 并且与血清总胆固醇的量呈正性相关; 而拟杆菌属则明显减少, 并且与血清甘油三酯的量呈负性相关. 这提示肠道菌群中拟杆菌属数量减少与高血压的发生可能有联系.

高脂血症是心血管疾病的一个重要危险因素. 高蛋白、高脂肪的饮食增强肠内有害菌的繁殖, 产生促进血管收缩而使血压上升的有

创新盘点
肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病相关, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一. 调控肠道菌群有望在将来作为心血管疾病的潜在治疗靶点.

应用要点

改善肠道菌群来预防和治疗心血管疾病: 应用抗生素、益生菌、膳食干预, 采用干扰肠道菌代谢活性的药物来降低TMAO水平来防治心血管疾病。

毒物质^[21]。动物实验研究^[22]表明高脂饮食能显著改变健康小鼠肠道菌群的结构从而引发慢性低度炎症。高脂饲料饲喂的鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌的数量显著降低, 而肠道中肠杆菌的数量呈上升趋势。另有研究^[23]发现大鼠高脂血症时也有上述肠道菌群的变化, 说明高脂血症可以导致菌群失调, 而肠道菌群失调又加重脂质代谢紊乱。Martínez等^[24]报道了仓鼠肠道双歧杆菌浓度与高密度脂蛋白呈正相关, 而高密度脂蛋白是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白。可见, 高脂饮食会影响肠道菌群结构, 这种构成变化又会促进高脂血症的形成。

近期研究^[25]发现, 人体消化道内存在34种细菌对体质量、血脂和胆固醇水平产生影响, 进而影响心脏健康。肠道菌群构成能解释4%的高密度胆固醇水平差异, 5%的体质量差异和高达6%的甘油三酯水平差异。研究表明, 肠道菌群多样性高的人, 通常血脂水平更健康。

Durgan等^[26]研究表明, 高脂饮食与肠道菌群失调可导致阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)引起的高血压, 指出OSA是一种重要的心血管疾病的危险因素, 约80%耐药性顽固性高血压患者可能患有OSA。研究人员在大鼠上通过在睡眠周期反复充气和放气气球囊做模拟实验。动物给予正常饲养时, OSA对血压无明显影响。然而, 当动物被给予高脂饮食, 7 d后血压升高24 mmHg、14 d后升高29 mmHg。14 d前后的OSA粪便分离检查显示正常饲料和高脂喂养大鼠肠道菌群明显不同。此外, 高血压OSA大鼠的菌群失调盲肠移植到正常饲养的大鼠上, 后者引起的高血压事件类似高血压OSA大鼠。此项研究表明, 肠道菌群失调是阻塞性睡眠呼吸暂停诱导的高血压发展的重要原因, 提示调控肠道菌群也许可以作为一种潜在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停诱导高血压或者其他高血压的方法。

目前为止, 肠道菌群对高血压的影响机制研究甚少。一项研究^[27]发现, 肠道菌群产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)通过多种受体和途径来调控血压。肠道菌群对高血压的影响可能通过两个主要的SCFAs受体-嗅觉受体78(olfactory receptor 78, Olfr78)和G蛋白偶联受体孤儿型(Gpr41)起作用, 这两个受体犹如一对调控血压的对冲体系-前者升压而后者降压。肠道微生物群产生的醋酸盐和丙酸

盐通过Olfr78受体诱导肾素释放起升高血压作用, 而Gpr41参与对丙酸盐响应来降低血压, 其降压机制目前尚未明了, 有待研究人员进一步探索。有研究提示, 抑制胃肠道钠盐的传输可以治疗原发性高血压^[28], 肠道菌群能够改变高血压表型的表达^[29,30]。

血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在高血压的病理生理过程中有重要作用。体内血压的调节主要是由肾素-血管紧张素系统和激肽-激肽生成酶系统一对拮抗体系相互作用控制的^[31]。如果能够抑制ACE的活性, 就可以实现降压作用。有研究^[32]认为ACE2对肠道微生物稳态、自然免疫、结肠炎的遗传易感性起关键调节作用。而寄居于人体肠道的细菌可以产生人体自身无法合成的物质, 并通过物质代谢影响血压的水平。乳酸菌在发酵过程将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段释放出来, 如ACE抑制肽, 阿片活性肽等, 他们能与ACE活性中心结合, 竞争性抑制ACE活性, 使血管紧张素 I 不能转化为血管紧张素 II, 从而起到降血压的作用。

2 肠道菌群的变化与动脉粥样硬化相关

动脉粥样硬化是一组动脉硬化的血管病中常见的最重要的一种, 对本病发病机制的研究^[33]曾有多种学说, 包括脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说、炎症学说和感染学说等。近年多数学者支持内皮损伤反应学说, 认为本病主要危险因素最终都损伤动脉内膜, 而粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症反应的结果^[34], 炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变中起到关键作用。目前, 细菌已被认为是该病的一种致病因素。

肠道菌群的新陈代谢与宿主能量代谢有关, 有利于宿主能量的获得并启动炎症反应。肠道菌群失调可触发和促进慢性炎症, 通过增加食物中的能量吸收、引起慢性低度炎症、调节脂肪酸代谢、分泌肠衍生肽等机制影响动脉粥样硬化的形成和发展^[35]。其机制可能为: 菌体死亡后释放出的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与其他细菌碎片能够移位到靶组织如血液、肝脏、脂肪细胞和血管壁, 从而干扰免疫系统, 通过诱导系统性慢性低度炎症而促发动脉粥样硬化的形成^[36,37]。LPS与其受体CD14形成复合物并被免疫细胞

表面Toll样受体4识别, 引起一系列非特异性炎症反应^[38-41]. 研究^[42]认为定居于肠道的革兰阴性杆菌产生的LPS是一个连接炎症与高脂饮食诱导型代谢综合征的触发因素. LPS嵌入乳糜微粒, 通过肠黏膜屏障进入淋巴系统后再进入血液, 被脂蛋白和LPS结合蛋白分别转运至靶组织-脂肪组织、肝脏和血管内皮细胞. 在血管内皮细胞中, LPS可导致动脉粥样硬化斑块形成和破裂, 最终引发心血管事件.

在有症状的动脉粥样硬化患者肠道中, 存在一些菌属的变化, 如柯林斯菌属增多, 而在健康对照者中罗氏菌属和优杆菌属增多. 这种差异提示了肠道菌群的变化可能与动脉硬化相关, 肠道菌群还可能改变一些物质的代谢产物^[43]. 此外, 有学者在粥样硬化斑块中鉴定出单胞菌、韦荣菌属和链球菌^[44].

肠道菌群对胆汁酸以及胆固醇的代谢与吸收直接影响着血胆固醇的水平, 而胆固醇水平的高低又是影响动脉粥样硬化发生、发展的重要因素. 其影响胆固醇代谢的机制可能是通过产生胆固醇氧化酶、抑制肝脂肪合成酶的活性、调节胆固醇在血与肝脏中的重分布、影响胆盐的肝肠循环等进而发挥调节血脂作用^[45]. 此外, 肠道菌群依赖性氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)的形成改变了人体内清除胆固醇的主要途径^[46]. TMAO是三甲胺(trimethylamine, TMA)被肠道吸收后在肝脏内被代谢产生的物质. Febbraio等^[47]研究发现TMAO可以通过增加动脉粥样硬化前清除受体分化抗原36和清道夫受体A的表达, 造成胆固醇在细胞内的堆积. 食物来源产生TMAO的动物实验组中, 肝脏表达的胆汁酸合成酶细胞色素p450、27家族、a亚家族、Cyp7a1明显减少, Cyp7a1是胆汁酸合成主要的酶, 其表达上调有助于扩大胆汁酸池, 增加胆固醇的转运, 最终减少动脉粥样斑块的形成, 而TMAO能降低Cyp7a1的表达, 抑制胆固醇的转运, 造成胆固醇在细胞内的堆积, 以及泡沫细胞的形成, 从而成为动脉粥样硬化的危险因素^[48-50].

Karlsson等^[43]对中风患者和健康人肠道微生物的宏基因组进行比较发现, 其肠道菌群存在明显差异. 患者的宏基因组中富含编码肽聚糖生物合成的基因, 肽聚糖是革兰氏阳性细菌细胞壁的主要成分, 约占壁重的40%-90%, 对细胞壁的结构起支持作用^[51]. 肽聚糖有促炎症

特性, 有研究^[52]表明他是人类免疫系统的免疫增强剂, 他能刺激单核噬菌细胞和内皮细胞释放免疫调控物质, 如肿瘤坏死因子 α 、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、干扰素 α 等. 而健康对照组中富含编码八氢番茄红素脱氢酶的基因, 此基因为合成类胡萝卜素所需, 证实人肠道菌群变化与动脉粥样硬化和中风相关联. 类胡萝卜素作为抗氧化剂, 具有抗心绞痛、脑卒中作用. 肠道菌群紊乱引起含有合成类胡萝卜素基因的细菌减少, 血类胡萝卜素水平降低, 产生的抗氧化作用减弱, 从而促进动脉粥样硬化发展.

肠道菌群的变化与动脉粥样硬化的相关机制的研究提示了防治动脉粥样硬化的潜在治疗靶点^[53]. 肠道菌群可降低胆固醇, 其机制主要包括: (1)共沉淀作用: 细菌产生的胆盐水解酶将结合型胆酸盐分解为去结合型胆酸盐, 在pH 5.5时胆固醇与胆酸发生共沉淀, 减少了胆固醇进入血液的机会^[54]; (2)细菌对胆固醇的吸收: 这一方式是细菌去除胆固醇的主要机制. 各菌株吸收胆固醇的能力不同, 双歧杆菌能吸收胆固醇从而降低血清胆固醇浓度^[55,56]; (3)共沉淀与细菌吸收的共同作用. 因此, 改变肠道菌群可用于预防和治疗动脉粥样硬化. 哺乳动物肠道双歧杆菌和乳酸杆菌能利用游离亚油酸活性异构体合成共轭亚油酸, 后者有抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、免疫调节和对抗肥胖作用^[57].

3 肠道菌群失调与心肌梗塞相关

与正常人相比, 患有心肌梗塞或者中风的患者摄入了过多的磷脂酰胆碱代谢产物^[58], 即血浆胆碱、TMAO和甜菜碱, 这3种物质与心血管疾病发生明显相关. 有学者发现^[59], 他们不仅在食物来源磷脂酰胆碱代谢通路上, 且其代谢必须依赖肠道菌群参与. 在动脉粥样硬化的小鼠饮食中添加上述3种物质, 可使腹腔巨噬细胞CD36、SR-A1的mRNA和表面蛋白水平显著提高. 应用广谱抗生素后, 小鼠血浆TMAO水平显著下降, 且巨噬细胞胆固醇含量明显降低. 高胆碱饮食显著扩大动脉粥样硬化的小鼠斑块面积, 而应用广谱抗生素后这种作用同样可被抑制. 因此胆碱代谢产物很有可能是通过扩大泡沫细胞产生而促进动脉粥样硬化, 进而增加心血管疾病发病风险的. 此项研

■名词解释

Killip分级: 用于评估急性心肌梗死患者的心功能状态. I级: 无肺部啰音和第三心音. II级: 肺部有啰音, 但啰音的范围小于1/2肺野. III级: 肺部啰音的范围大于1/2肺野(肺水肿). IV级: 休克.

同行评价

本文系统阐述了肠道菌群失调与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗塞和心力衰竭等心血管疾病的相关性, 结合心血管疾病菌群与正常人菌群对比, 指出肠道菌群的变化与心血管疾病的发生及发展机制有一定关系, 肠道菌群失调可能是促进心血管疾病发生的原因之一, 对心血管疾病的预防和治疗有一定的启示作用。

究不仅为心血管疾病风险的预测提出了一个标志物, 还揭示了肠道菌群在心血管疾病发生中的作用, 为心血管疾病治疗又找到了一个潜在靶点。

在一项为期3年的随访研究^[60]中, 研究人员分析了4007例接受择期冠脉血管造影患者的空腹血浆TMAO水平与主要心血管偶发不良事件(死亡、心肌梗塞或卒中)的关系。结果发现, 磷脂酰胆碱激发后, TMAO及其同位素异构体以及其他胆碱代谢产物的水平呈时间依赖性增加, 在使用抗生素后TMAO水平显著下降, 停用抗生素后又得以恢复。研究者认为, 饮食磷脂酰胆碱所致的TMAO产生取决于肠道菌群的代谢, TMAO水平增高与主要心血管偶发不良事件危险增加相关。TMAO的生成量与人类肠道菌群的种类有关, 含有普氏菌属多的肠道菌群要比含有拟杆菌属的肠道菌群生成的TMAO量高^[61]。

国内对急性心肌梗塞患者肠道优势菌群的研究^[62]发现急性心肌梗塞患者呈现典型的肠道菌群紊乱, 且与患者疾病严重程度相关。急性心肌梗塞患者肠道优势菌群显著改变, 肠道肠杆菌以及肠球菌细菌数量较对照组显著增加, 均与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著正相关, 而双歧杆菌、乳酸杆菌等细菌数量显著降低, 与脑钠肽前体、肌钙蛋白、Killip分级显著负相关。另有研究^[63]表明, 冠心病患者肠道菌群结构失衡, 大肠杆菌、幽门螺杆菌、链球菌含量增加, 双歧杆菌、乳酸杆菌含量减少; 肠道菌群对尿酸的分解活性与大肠杆菌的含量呈正相关, 且血尿酸水平增高。机体自身可维持尿酸代谢的平衡, 肠道菌群结构改变增强尿酸分解活性, 尿酸经肠道排泄增多, 导致血尿酸增高, 从而诱导氧化应激^[64], 产生血管内皮功能障碍, 参与炎症反应, 促进动脉粥样硬化发生。

国内有研究^[65]指出了小鼠患急性心肌梗塞后肠道通透性增加, 肠道细菌崩解产物内毒素主要成分LPS入血能够激活机体的免疫细胞如单核细胞、中性粒细胞等, 进而引发全身性炎症反应。LPS清除剂多黏菌素B可降低心肌梗塞后外周血LPS浓度, 并降低经典的Ly6Chi单核细胞的比例, 同时伴随着心肌梗塞面积和梗死区域胶原沉积量的减少。上述结果提示, 心肌梗塞后继发的一过性内毒素血症可能是心肌梗

塞后心室重塑的一个新的潜在治疗靶点。

4 肠道菌群失调和心力衰竭相关

正常情况下, 肠道菌群保持平衡并在维持肠道屏障功能中起着重要的作用, 但在心力衰竭患者中, 由于内脏循环充血、宿主免疫力下降等因素, 肠道功能发生改变, 出现肠道菌群失调。一项新的研究^[66]显示, 心力衰竭患者空腹血浆肠道微生物代谢产物TMAO水平升高, 而较高的TMAO水平预示着5年死亡风险增加, 且与传统心血管危险因素及心肾功能指标无关, 说明TMAO成为一独立的危险预测因素, 而与其他传统心力衰竭危险因素、肾功能、脑钠肽和高敏C反应蛋白无相关性。研究人员对720例稳定型心力衰竭患者(近期未发生急性冠状动脉高综合征或接受冠状动脉造影)和300例健康受试者检测空腹血浆TMAO、脑钠肽、高敏C反应蛋白、血脂、尿酸和血肌酐等指标, 采用Cox比例风险回归模型评估空腹血浆TMAO与5年全因死亡率之间的关系。研究结果表明心力衰竭患者平均TMAO为5.0 μmol/L, 高于无心力衰竭患者(3.5 μmol/L)。TMAO水平与脑钠肽之间存在显著相关性。血浆TMAO水平较高患者死亡风险增加3.4倍。校正传统心血管危险因素和脑钠肽之后, TMAO水平升高, 依然预示着5年死亡率增加。TMAO增加死亡风险呈连续性, 每增加1个标准差, 调整后死亡风险增加18%。该研究首次证实TMAO水平升高和心力衰竭患者预后不良的关系, 提出了心脏病病理生理的肠道假说, 即肠道菌群产生的炎症介质可能导致心血管疾病。

意大利最新研究^[67]显示, 慢性心力衰竭的患者可能存在致病性肠道菌群的过度生长及肠道通透性增加, 而这与其心力衰竭严重程度有关。研究发现, 慢性心力衰竭患者比健康对照组的致病性肠道细菌和念珠菌含量明显更多, 粪便样本中的弯曲杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、小肠结肠炎耶尔森菌和念珠菌等病原菌均增加。这些慢性心力衰竭患者的炎症、肠道通透性和右房压力均显著增高, 而他们都是静脉充血的信号。另外, 这些相关性在中重度心力衰竭(NYHA心功能III-IV级)患者中比在轻度心力衰竭(NYHA心功能I-II级)患者中更强。研究提示, 在慢性心力衰竭诊断之初, 就需对其肠道菌群进行研究。使用简单、非侵

入、可复制的方法检测肠道菌群变化能为治疗复杂多器官综合征提供重要临床信息. 此项研究发现, 慢性心力衰竭组的所有患者肠道通透性均增加, 其中78.3%的患者存在肠道菌群的变化. 与轻度心力衰竭患者相比, 中重度慢性心力衰竭患者的念珠菌、弯曲杆菌和志贺氏菌的数量更多, 肠道通透性更严重. 此外, 慢性心力衰竭组的右房压增高和全身炎症症状加重, 后者表现为C反应蛋白和肠道通透性增加. 研究认为, 心力衰竭患者肠道环境存在异常, 且依赖于心力衰竭严重程度. 然而, 致病性肠道菌群和慢性心力衰竭严重程度的相关机制研究有待进一步证实.

5 改善肠道菌群防治心血管疾病

5.1 益生菌调节血脂和降血压 具有免疫调控、促进吸收、疾病预防等益生作用的乳酸菌在高血脂、高血压干预方面的作用已受到关注. 国内外的研究^[68,69]已经发现了多种具有降血压作用的乳酸菌, 其中主要以瑞士乳杆菌为主. 小鼠的动物实验提示鼠李糖乳杆菌能降胆固醇、调节血脂和治疗非酒精性脂肪性肝病^[70]. 有研究^[71,72]提示乳酸菌在原发性高血压大鼠体内能够发挥一定的降血压作用, 且能顺利通过胃肠道, 达到促进健康的作用.

近期国外有学者发表综述, 阐述了益生菌对调节血脂有作用^[73]. 从食物来源进入肠道的益生菌群体(主要是双歧杆菌、乳酸菌和丙酸杆菌)会导致产SCFAs菌群增加, 使得产蛋白菌群数量减少, 从而促进SCFAs和丁酸盐的合成增加, 减少蛋白质的合成量, 导致碳水化合物代谢发生变化. 益生菌调节血脂功能已经被证实, 但其作用机制至今尚未定论, 目前主要有以下观点^[74]: 益生菌可以直接吸收胆固醇而降低介质中胆固醇的含量; 乳酸菌等益生菌在生长过程中, 促进胆固醇的分解代谢, 从而降低胆固醇含量. 此外, 乳酸菌的降血脂作用还与调控胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰CoA还原酶表达有关.

大量研究已证实, 益生菌及其发酵产品(如酸奶等)具有明显的降血压功效. Khalesi等^[75]研究表明, 每天摄入 ≥ 10 亿益生菌集落的人群血压(包括收缩压和舒张压)显著降低. 这间接证明了肠道菌群对维持血压稳定起着重要作用. 他们认为益生菌制品的降血压作用机制

主要基于2个方面: (1)通过其胞外蛋白酶、肽酶(羧肽酶、氨肽酶)的水解作用, 将食物蛋白如乳蛋白中具有降压活性的肽片段如ACE抑制肽、阿片活性肽等释放出来而表现降血压作用; (2)益生菌的菌体成分, 部分乳酸菌、尤其是可以活菌形式达到肠道的乳杆菌, 在肠道内促进机体对部分可以调节血压的矿物质的吸收, 表现出降血压作用. 应用益生菌调整肠道菌群结构, 成为心血管疾病治疗的一个潜在靶点.

5.2 采用干扰肠道菌代谢活性的药物降低TMAO水平来防治心血管疾病

长期以来, 大量存在于红肉(如牛肉、羊肉等)里的左旋肉碱曾一度与胆碱和卵磷脂一起被认为属于营养成分, 但两年前美国的一项研究^[76]指出, 左旋肉碱可能在肠道细菌作用下, 由利变害, 导致动脉硬化. 原因是这类物质能被大肠内的细菌代谢产生TMA, TMA被肠道吸收后在肝脏内被代谢成能促进动脉硬化的TMAO, 研究发现, 摄取同样数量的左旋肉碱, 杂食性人比素食者可产生更多的TMAO, 这是因为杂食性人肠道内有特殊的细菌类型.

既然肠道细菌是导致TMAO产生的一个环节, 那么能不能通过药物干扰微生物代谢, 减少TMAO产生, 实现预防心脏病的目的呢? 2015年一项由克利夫兰医学中心开展的研究^[46], 首次采用干扰肠道菌代谢活性的药物, 提出通过调节肠道菌群来治疗心脏病的新策略, 即直接靶向肠道菌, 从源头阻止TMA形成. 他们筛选出能够抑制TMA产生的化合物3,3-二甲基丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB), 建立小鼠动脉硬化模型, 并为其提供富含胆碱的饮食. 结果显示, DMB通过抑制TMA的形成来降低小鼠的TMAO水平, 抑制动脉斑块形成, 并且没有不良反应. DMB不杀死肠道细菌, 只是降低与高水平TMA、TMAO和动脉硬化有关的特定细菌在肠道菌中所占的比例. 此前, 靶标这一通路的方式主要是抑制肝脏转化TMA的酶, 但这种方式会引起肝脏损伤和TMA累积. DMB治疗和降胆固醇药物(如立普妥)不同, 他靶标的是肠道菌的分子通路而不是人类细胞内的代谢酶. 与抗生素相比, 非致死性药物面临的选择压力更小, 不容易引发耐药性, 而使用抗生素对机体有一定的不良反应. 目前, 重建肠道菌群可能是逆转肠道微生态失调的一

种选择, 这有可能在未来成为心血管和代谢疾病的全新治疗策略。

5.3 地中海式饮食预防心血管疾病 膳食干预, 纠正肠道菌群失调可能成为心血管疾病的一个治疗策略。生活方式能影响细菌传播, 尤其是环境卫生和饮用水处理, 可能是肠道菌群变化的重要诱因。地中海式饮食以鱼类、豆类、蔬菜、水果、坚果、橄榄油为主, 搭配适量红酒^[77,78]。这种饮食搭配近年来特别受人青睐, 被认为能预防心血管疾病, 能够降低男女心血管疾病的死亡率^[79,80]。对大多数人而言, 通过地中海式饮食来延缓心脏病和其他健康问题, 不失为一个有效可行的饮食疗法。

6 结论

人类微生物组计划建立的以基因和微生物分类为基础的研究方式将有助于学者们逐步揭秘人类微生物组和疾病状态之间的相互影响、肠道菌群的特殊功能和致病机制。纵向研究和干预方法指导我们从关联性深入到机制的揭示, 进而寻找疾病预防和治疗的干预靶点。靶向药物治疗与饮食调控协同或是使用已知组成的肠道菌群混合物将会是未来的治疗手段。采用细菌治疗法来治疗复发艰难梭菌感染已取得疗效, 短期研究证明移植肠道菌群是可行的, 但还需要进行长期试验评价其安全性和有效性。

2015年第五届国际人类微生物组联盟学术会议在欧洲卢森堡首都卢森堡市举行后, 学者们总结出对于人类微生物组领域的建议^[81]: (1)加强人类微生物组研究中的方法学的建立, 设立国际统一的标准化研究方法、分析标准和参照体系; (2)建立标准化动物模型, 尤其是无菌动物和定植人源性肠道菌群的动物模型, 完善对全部肠道微生物进行培养的技术体系; (3)加强各国在人类微生物组研究方面的合作, 结合流行病学资料, 全面揭示人体微生物组与人类感染及重大慢性疾病的关系; (4)促进人类微生物组研究从分类学向功能学发展, 对不同个体、生命不同阶段、不同生态环境下的微生态动态发育过程进行探索, 寻找与疾病发生、发展直接相关的微生物及其功能基因; (5)研究多种致病因素(如原发病、抗生素、化学毒物、应激等)对不同年龄阶段人体微生物组的影响, 采用动物模型进行人类微生物组与相

关疾病发生、发展、转归的作用机制和干预措施的研究; (6)建立微生态失衡的评价标准和技术方法, 开发微生态调节剂, 并进行随机对照临床研究, 使微生态治疗成为一种可供使用的规范治疗手段。

肠道菌群和疾病的相关性研究方兴未艾, 目前与心血管疾病的相关性研究尚处于初级阶段, 许多关键的科学技术和问题尚需要深入探索, 分子机制等方面仍存在许多未知之处。调控肠道菌群来作为心血管疾病的潜在治疗靶点, 这个疗法需进一步被研究评估, 治疗适应证和具体策略也需要进一步被论证。随着肠道菌群与疾病的相关性研究逐步深入, 肠道菌群的特殊功能、致病机制和致病机制也将一一被揭示。

7 参考文献

- 1 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]
- 2 Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1816-1819 [PMID: 21029802 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.036]
- 3 Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, Karisola P, Auvinen P, Paulin L, Mäkelä MJ, Vartiainen E, Kosunen TU, Alenius H, Haahtela T. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8334-8339 [PMID: 22566627 DOI: 10.1073/pnas.1205624109]
- 4 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
- 5 Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]
- 6 Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78 [PMID: 20087741 DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9]
- 7 Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- 8 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone

- CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 9 Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W, Cai S, Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J* 2012; 6: 320-329 [PMID: 21850056 DOI: 10.1038/ismej.2011.109]
- 10 Fox JG, Feng Y, Theve EJ, Raczynski AR, Fiala JL, Doernte AL, Williams M, McFaline JL, Essigmann JM, Schauer DB, Tannenbaum SR, Dedon PC, Weinman SA, Lemon SM, Fry RC, Rogers AB. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut* 2010; 59: 88-97 [PMID: 19850960 DOI: 10.1136/gut.2009.183749]
- 11 Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087-1094; quiz 1095-1096 [PMID: 21419479 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.015]
- 12 Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 776-788 [PMID: 18794915 DOI: 10.1038/nrmicro1978]
- 13 Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, Huttenhower C. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol* 2012; 8: e1002606 [PMID: 22807668 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002606]
- 14 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展. *微生物学通报* 2014; 41: 1195-120
- 15 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 胡盛寿. 中国心血管病报告2013概要. *中国循环杂志* 2014; 29: 487-491
- 16 Wang W, Hu SS, Kong LZ, Gao RL, Zhu ML, Wang WY, Wu ZS, Chen WW, Yang JG, Ma LY, Liu MB. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 552-558 [PMID: 25073915 DOI: 10.3967/bes2014.085]
- 17 Egan BM, Lackland DT, Igho-Pemu P, Hendrix KH, Basile J, Rehman SU, Okonofua EC, Quarshie A, Oduwole A, Onwuanyi A, Reed J, Obialo C, Ofili EO. Cardiovascular risk factor control in communities--update from the ASH Carolinas-Georgia Chapter, the Hypertension Initiative, and the Community Physicians' Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 879-886 [PMID: 17170614 DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05677.x]
- 18 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1331-1340 [PMID: 25870193 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315]
- 19 Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol* 2015; 201: 157-158 [PMID: 26301638 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.078]
- 20 刘金宝, 王焯, 王长辉, 胡梦颖, 李建娥, 刘晶, 毛新民, 李琳琳. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析. *中国微生物学杂志* 2010; 22: 420-422
- 21 Broxmeyer L. Heart disease: the greatest 'risk' factor of them all. *Med Hypotheses* 2004; 62: 773-779 [PMID: 15082105 DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.018]
- 22 刘雪姬, 陈庆森, 闫亚丽. 高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响. *食品科学* 2011; 32: 306-311
- 23 王芳, 房建伟, 王泽宇, 斗章. 高脂血症大鼠肠道菌群变化的试验研究. *黑龙江医药科学* 2005; 28: 52-53
- 24 Martínez I, Wallace G, Zhang C, Legge R, Benson AK, Carr TP, Moriyama EN, Walter J. Diet-induced metabolic improvements in a hamster model of hypercholesterolemia are strongly linked to alterations of the gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 4175-4184 [PMID: 19411417 DOI: 10.1128/AEM.00380-09]
- 25 Fu J, Bonder MJ, Cniti MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczyńska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res* 2015; 117: 817-824 [PMID: 26358192 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807]
- 26 Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF, Hollister EB, Bryan RM. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 469-474 [PMID: 26711739 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672]
- 27 Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5: 202-207 [PMID: 24429443 DOI: 10.4161/gmic.27492]
- 28 Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, Plato CF, Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, Kohler J, Koo-McCoy S, He L, Bell N, Tabora J, Joly KM, Navre M, Jacobs JW, Charmot D. Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014; 6: 227ra36 [PMID: 24622516 DOI: 10.1126/scitranslmed.3007790]
- 29 Garcia-Perez I, Villaseñor A, Wijeyesekera A, Posma JM, Jiang Z, Stamler J, Aronson P, Unwin R, Barbas C, Elliott P, Nicholson J, Holmes E. Urinary metabolic phenotyping the slc26a6 (chloride-oxalate exchanger) null mouse model. *J Proteome Res* 2012; 11: 4425-4435 [PMID: 22594923 DOI: 10.1021/pr2012544]
- 30 Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JI, Eichmann A, Peti-Peterdi J, Caplan MJ. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4410-4415 [PMID: 23401498 DOI: 10.1073/pnas.1215927110]
- 31 Ohman KP, Karlberg BE, Nilsson OR, Wettre S. Captopril in primary hypertension. Effects related to the renin-angiotensin-aldosterone and

- kallikrein-kinin systems. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 646: 98-105 [PMID: 7018190]
- 32 Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-481 [PMID: 22837003 DOI: 10.1038/nature11228]
- 33 Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2358-2368 [PMID: 20695980 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x]
- 34 Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, Schoenenberger AW, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P, Resink TJ. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 760-771 [PMID: 20584775 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq206]
- 35 Stancu CS, Sanda GM, Deleanu M, Sima AV. Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in hyperlipidemic hamsters. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 559-568 [PMID: 24105997 DOI: 10.1002/mnfr.201300224]
- 36 Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 2011; 48: 257-273 [PMID: 21964884 DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6]
- 37 Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 2002; 519: 23-29 [PMID: 12023012 DOI: 10.1016/s0014-5793(02)02692-3]
- 38 Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, Li J, Cetin S, Ford H, Schreiber A, Hackam DJ. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol* 2006; 176: 3070-3079 [PMID: 16493066 DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3070]
- 39 Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol* 2003; 170: 1399-1405 [PMID: 12538700 DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1399]
- 40 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433 [PMID: 1698311 DOI: 10.1126/science.1698311]
- 41 Sweet MJ, Hume DA. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26 [PMID: 8699127 DOI: 10.1002/(issn)1615-4061]
- 42 Sivapalaratnam S, Farrugia R, Nieuwdorp M, Langford CF, van Beem RT, Maiwald S, Zwaginga JJ, Gusnanto A, Watkins NA, Trip MD, Ouwehand WH. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 64 [PMID: 21827714 DOI: 10.1186/1755-8794-4-64]
- 43 Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245 [PMID: 23212374 DOI: 10.1038/ncomms2266]
- 44 Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4592-4598 [PMID: 20937873 DOI: 10.1073/pnas.1011383107]
- 45 李超, 崔立红. 高脂血症、高脂饮食与肠道菌群的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1273-1277
- 46 Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusic AJ, Hazen SL. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163: 1585-1595 [PMID: 26687352 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055]
- 47 Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, Sharma K, Silverstein RL. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1049-1056 [PMID: 10772649 DOI: 10.1172/JCI9259]
- 48 Miyake JH, Duong-Polk XT, Taylor JM, Du EZ, Castellani LW, Lusic AJ, Davis RA. Transgenic expression of cholesterol-7-alpha-hydroxylase prevents atherosclerosis in C57BL/6J mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 121-126 [PMID: 11788471 DOI: 10.1161/hq0102.102588]
- 49 Post SM, de Crom R, van Haperen R, van Tol A, Princen HM. Increased fecal bile acid excretion in transgenic mice with elevated expression of human phospholipid transfer protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 892-897 [PMID: 12649089 DOI: 10.1161/01.ATV.0000067702.22390.20]
- 50 Zong C, Yu Y, Song G, Luo T, Li L, Wang X, Qin S. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 194-200 [PMID: 22302708 DOI: 10.1258/ebm.2011.011275]
- 51 Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol Rev* 1972; 36: 407-477 [PMID: 4568761]
- 52 Jin Y, Gupta D, Dziarski R. Endothelial and epithelial cells do not respond to complexes of peptidoglycan with soluble CD14 but are activated indirectly by peptidoglycan-induced tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 from monocytes. *J Infect Dis* 1998; 177: 1629-1638 [PMID: 9607843 DOI: 10.1086/515318]
- 53 Georgiadi A, Wang Y, Stienstra R, Tjeerdema N, Janssen A, Stalenhoef A, van der Vliet JA, de Roos A, Tamsma JT, Smit JW, Tan NS, Müller M, Rensen PC, Kersten S. Overexpression of angiopoietin-like protein 4 protects against atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol* 2013; 33: 1529-1537 [PMID: 23640487 DOI: 10.1161/ATVBA.113.301698]
- 54 Tahri K, Grill JP, Schneider F. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: coprecipitation with bile salts and assimilation. *Curr Microbiol* 1996; 33: 187-193 [PMID: 8672088 DOI: 10.1007/s002849900098]
- 55 吕锡斌, 何腊平, 张汝娇, 李翠芹, 张玲, 朱秋劲. 双歧杆菌生理功能研究进展. *食品工业科技* 2013; 6: 353-358
- 56 Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, Boschetti E, Danesi F, Matteuzzi D, Roncaglia L, Raimondi S, Rossi M. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of bifidobacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 8273-8281 [PMID: 23872958 DOI: 10.1007/s00253-013-5088-2]
- 57 Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-361 [PMID: 14985207]
- 58 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]
- 59 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- 60 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]
- 61 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 62 黄莹, 谭超超. 急性心肌梗死患者肠道优势菌群分析. *中国微生态学杂志* 2014; 26: 1004-1008
- 63 李林岭, 谢文光, 李敏, 吕湛. 冠心病患者肠道对尿酸代谢的活性分析. *心脏杂志* 2012; 24: 503-506
- 64 王玲, 李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系分析. *现代消化及介入诊疗* 2012; 17: 327-330
- 65 李金龙. 肠道菌群移位在小鼠急性心肌梗死后单核细胞亚群表型调节中的作用及意义. 天津: 天津医科大学, 2015
- 66 Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1908-1914 [PMID: 25444145 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.617]
- 67 Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, Verri M, Dioguardi F. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 220-227 [PMID: 26682791 DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009]
- 68 Nakamura Y, Masuda O, Takano T. Decrease of tissue angiotensin I-converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 488-489 [PMID: 8901109 DOI: 10.1271/bbb.60.488]
- 69 Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995; 78: 1253-1257 [PMID: 7673515 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(95)76745-5]
- 70 Kim B, Park KY, Ji Y, Park S, Holzapfel W, Hyun CK. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 530-536 [PMID: 27018382 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.107]
- 71 吴正钧. 干酪乳杆菌LC2W菌体的抗高血压作用. *天然产物研究与开发* 2011; 23: 228-231, 257
- 72 徐丽丹, 邹积宏, 文姝, 李华军, 袁杰利. 降血压乳酸菌发酵乳对原发性高血压大鼠的降压效果. *中国微生态学杂志* 2011; 22: 880-882
- 73 Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015; 23: 354-366 [PMID: 25840765]
- 74 Ebel B, Lemetais G, Beney L, Cachon R, Sokol H, Langella P, Gervais P. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 175-189 [PMID: 24188267 DOI: 10.1080/10408398.2011.579361]
- 75 Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014; 64: 897-903 [PMID: 25047574 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469]
- 76 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
- 77 Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1402S-1406S [PMID: 7754995]
- 78 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189-1196 [PMID: 20810976 DOI: 10.3945/ajcn.2010.29673]
- 79 Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 172-180 [PMID: 24172306 DOI: 10.3945/ajcn.113.068106]

80 Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56: 305-309 [PMID:

18178333 DOI: 10.1016/j.patbio.2007.09.008]
81 李兰娟. 国际人类微生物组最新研究进展-第五届国际人类微生物组联盟学术会议纪要. *中华临床感染病杂志* 2015; 8: 188-190

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响

侯卓成, 白鲁根, 李卫强

侯卓成, 宁夏医科大学中医学学院 宁夏回族自治区银川市 750004

白鲁根, 宁夏医科大学临床学院 宁夏回族自治区银川市 750004

李卫强, 宁夏医科大学中医学学院中医临床基础系 宁夏回族自治区银川市 750004

侯卓成, 在读硕士, 主要从事脾胃病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560769; 2015 宁夏自然科学基金资助项目, No. NZ15089; 2016宁夏高校科研基金资助项目, No. NGY2016110.

作者贡献分布: 李卫强与侯卓成对此文所作贡献均等; 此课题由李卫强设计; 研究过程由侯卓成与白鲁根操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由侯卓成及白鲁根提供; 数据分析与论文写作由侯卓成完成。

通讯作者: 李卫强, 副教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利街1160号, 宁夏医科大学中医学学院中医临床基础系。lwq200309@163.com
 电话: 0951-6880510

收稿日期: 2016-10-03

修回日期: 2016-10-27

接受日期: 2016-11-01

在线出版日期: 2017-01-08

Influence of rat drug containing serum of *Ningxia Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis

Zhuo-Cheng Hou, Lu-Gen Bai, Wei-Qiang Li

Zhuo-Cheng Hou, College of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Lu-Gen Bai, Clinical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Wei-Qiang Li, Traditional Chinese Medicine Clinical Basic Department of TCM College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560769; Natural Science Foundation of Ningxia in 2015, No. NZ15089; Ningxia University Research Projects in 2016, No. NGY2016110.

Correspondence to: Wei-Qiang Li, Associate Professor, Traditional Chinese Medicine Clinical Basic Department of TCM College, Ningxia Medical University, 1160 Shengli Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China. lwq200309@163.com

Received: 2016-10-03

Revised: 2016-10-27

Accepted: 2016-11-01

Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the influence of high-, medium- and low-dosage *Ningxia Eremias multiocellata* on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis, and to clarify the interventional action and mechanism of *Ningxia Eremias multiocellata* on gastric cancer cells.

METHODS

Fifty SPF grade male SD rats were randomly divided into five groups: normal saline control group (group S), high-dosage *Ningxia Eremias multiocellata* group (group XH), mediun-

背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 2005年GC已经成为中国癌症发病率和死亡率首位的恶性肿瘤, 严重威胁人类的健康, 因此寻求有效合理的干预GC的方法具有重要的意义。而中医药在肿瘤临床治疗方面具有其独特的优势和广阔的研究前景。

同行评议者

沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院

■ 研究前沿

宁夏密点麻蜥(Ningxia Eremias multiocellata)具有养血活血、消癥散结的作用,含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素,可提高机体免疫力,有较好的抗癌作用。细胞凋亡是一种由基因所控制的细胞自主的有序的死亡,是机体内细胞死亡的重要途径。药物宁夏密点麻蜥在诱导人GC BCG823细胞的凋亡的机制方面尚未见有报道,因此此次研究其能填补此方向一定的内容。

dosage group (group XM), low-dosage group (group XL), and cinobufagin tablet control group (group HC), with 10 rats in each group. All these rats were killed after gavage of normal saline or corresponding drug for 1 wk. Blood samples were taken from the aorta abdominalis, and then drug-containing serum was prepared after centrifugation. The influence of drug-containing serum on BCG-823 cell proliferation was detected by MTT method. The protein expression of P53, Bax, matrixmetalloproteinase-9, and E-cadherin was measured by Western blot.

RESULTS

MTT assay showed that cell proliferation was inhibited in all intervention groups compared with group S, and there was a significant difference among groups XH, XM and XL (P < 0.05). Compared with group S, P53, Bax and E-card protein expression levels were obviously increased, and MMP-9 protein expression level was reduced in all intervention groups. With the increase in drug-containing serum concentration, MMP-9 expression was gradually decreased, but P53, Bax and E-cad expression gradually increased.

CONCLUSION

Ningxia Eremias multiocellata can alter the expression of P53, Bax, MMP-9, and E-cad proteins, inhibit gastric cell proliferation, and induce cell apoptosis, thus having good anticancer effects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ningxia Eremias multiocellata; Drug containing serum; Human gastric cancer; Cell apoptosis

Hou ZC, Bai LG, Li WQ. Influence of rat drug containing serum of Ningxia Eremias multiocellata on human gastric cancer BCG-823 cell proliferation and apoptosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 43-48 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/43.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.43

摘要 目的

研究宁夏密点麻蜥高、中、低剂量对人胃癌(gastric cancer, GC)BCG-823细胞增殖凋亡的影响,同时测定细胞P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrixmetalloproteinase-9, MMP-9)

及E-cad蛋白表达水平,阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制。

方法

50只SPF级♂SD大鼠,随机分为生理盐水对照组(S组),宁夏密点麻蜥高(XH组)、中(XM组)、低(XL组)剂量组、华蟾素片对照组(HC组),共5组,每组10只。各组用生理盐水及相应浓度宁夏密点麻蜥药物灌胃1 wk后处死,腹主动脉取血,离心,制备含药血清。用MTT法检测药物血清对人GC BCG-823细胞增殖活性的影响;用Western blot检测方法测定GC细胞P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平,并进行统计分析。

结果

含药大鼠血清各干预组OD均值小于生理盐水对照组;宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组之间比较,P<0.05;P53、Bax以及E-cad蛋白表达水平与生理盐水组比显著升高,MMP-9蛋白表达水平与生理盐水组比降低。随着血清药物浓度的增高,MMP-9的表达呈依赖性降低,P53、Bax以及E-cad的表达呈依赖性增强。

结论

宁夏密点麻蜥能影响P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平,抑制人GC BCG-823细胞增殖,并诱导细胞凋亡,具有良好的抗癌作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 宁夏密点麻蜥; 含药血清; 人胃癌细胞; 细胞凋亡

核心提要: 本文采用MTT法测含药血清抗肿瘤活性及Western blot法检测相关因子P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrixmetalloproteinase-9, MMP-9)及E-cad的表达,以观察宁夏密点麻蜥高、中、低剂量含药血清对人胃癌BCG-823细胞增殖凋亡的影响,以及测定细胞P53、Bax、MMP-9及E-cad蛋白表达水平,提示宁夏密点麻蜥药物能有效诱导人胃癌BCG823细胞的凋亡的机制可能与促进p53、Bax、E-cad基因和抑制MMP9基因蛋白表达有关。

侯卓成, 白鲁根, 李卫强. 宁夏密点麻蜥含药大鼠血清对人胃癌BCG-823细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 43-48 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/43.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.43

■ 相关报道

一些研究发现,复方蜥蜴散能够进一步降低凋亡促进基因p53的突变,下调凋亡抑制基因Survivin的表达,也能抑制凋亡相关蛋白P65、IκB-a的表达,从而实现对干预PLGC和延缓癌变进程的作用。

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率约为36.21/10万,死亡率为25.88/10万^[1],严重威胁人类的健康。有研究^[2]认为胃黏膜癌变过程中存在细胞凋亡的异常。细胞凋亡是一种由基因所控制的细胞自主的有序的死亡,是机体内细胞死亡的重要途径,能够及时清除机体内多余和受损伤的细胞,维持组织器官的稳定性^[3]。目前来说,诱导细胞凋亡已经能够成为评估抗癌药物作用的重要指标之一^[4]。若能抑制肿瘤细胞增殖并诱导其发生凋亡,肿瘤就有可能停止生长^[5]。

近年来,中医药在肿瘤临床治疗中有较多地应用,其优势主要体现在多靶点、不良反应小、不易产生耐药性等方面,能够有效缓解患者的症状,减轻放疗及化疗的不良反^[6]。导师李卫强副教授开展以宁夏密点麻蜥为主的蜥蜴胃康方治疗GC前病变及GC的相关临床和实验研究,取得了较好的效果^[7,8]。本研究在以往研究的基础上,进一步采用血清药理学研究方法,观察宁夏密点麻蜥高、中、低剂量含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响,同时测定细胞P53、Bax、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及E-cad蛋白表达水平,阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: SPF级SD大鼠50只,♂, 6-7周龄,体质量140-180 g(动物合格证编号: SCXX(宁)2011-0001)。SPF大鼠生长繁殖饲料(北京科澳协力有限公司)。大鼠及饲料均由宁夏医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 药物及配置剂量: 将宁夏密点麻蜥根据浓度不同分为高、中、低3个剂量组,其中高剂量组浓度为0.17 g/mL;中剂量组浓度为0.08 g/mL;低剂量组浓度为0.04 g/mL,以上各组煎液装瓶备用。以上药物由宁夏医科大学附属回医中医医院制剂室提供。中药给药量为每只大鼠2.5 mL/100 g。华蟾素片,0.3 g×20片/瓶,安徽金蟾生化有限公司。华蟾素片用蒸馏水配成浓度为9 mg/mL的混悬液,给药量为每只大鼠1 mL/100 g。阴性对照组给予等量生理盐水。

1.1.3 主要试剂和仪器: 人GC细胞BCG-823(中

国科学院上海生科院细胞资源中心); DMEM高糖培养基、胎牛血清(Gibco公司); 0.25g/L胰蛋白酶(Hyclone公司); 总蛋白提取及定量试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司); 兔抗MMP-9多克隆抗体; 兔抗P53多克隆抗体; 兔抗BAX多克隆抗体;(武汉三鹰生物技术有限公司)。超净工作台(美国NUAIR公司); 恒温水浴锅、微型离心机(其林贝儿仪器制造有限公司), HealForce二氧化碳培养箱(香港力康公司); 显微镜BH2-RFCA(OLYMPUS公司); 微量移液器(Germany); 超低温冰箱BCD-201/HC(广东科龙电器公司); C400曝光仪(AZURE)。

1.2 方法

1.2.1 含药血清的制备: 将实验大鼠正常饲养1 wk后,随机分为宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组、生理盐水对照组和华蟾素片对照组。其中宁夏密点麻蜥高剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.17 g/mL的煎液灌胃;中剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.08 g/mL的煎液灌胃;低剂量组给予宁夏密点麻蜥熬制滤取浓度为0.04 g/mL的煎液灌胃。华蟾素片组用蒸馏水配成浓度为9 mg/mL的混悬液灌胃。阴性对照组给予等量生理盐水。给药量为每只大鼠1 mL/100 g,灌胃1次/d,连续7 d。各组末次给药后1 h,腹腔麻醉,无菌条件下腹主动脉取血,3000 r/min,离心15 min,血清于56 °C水浴下30 min灭活,于3000 r/min,离心15 min,转移至新的无菌管中经0.22 μm的滤器过滤,封装,-20 °C环境下冷藏备用。

1.2.2 MTT法测含药血清抗肿瘤活性: 人GC细胞BCG-823于实验室中进行常规培养,将其接种于含10%小牛血清的RPMI 1640完全培养液中培养,并置于恒温培养箱中培养48-72 h,其中恒温培养箱为37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度。每24 h更换1次培养液。等GC细胞铺满培养瓶底后,弃去培养液,用PBS洗2次,并用0.25%的胰蛋白酶消化GC细胞,含10%小牛血清的RPMI 1640培养液调整细胞浓度为1.4×10⁶/mL分别接种于60 mm培养皿中。生理盐水组及宁夏密点麻蜥高、中、低剂量组、华蟾素片组予常规培养液的同时,分别加用相应的含药大鼠血清,各组所加大鼠血清占总培养液体积的10%。继续培养48 h,更换不含血清培养液每孔100 μL,加入10 μL的CCK-8,4 h后测定吸光度

■ 创新盘点

本文是在前阶段对GC前病变研究的基础上,阐明宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用及其机制。研究结果提示宁夏密点麻蜥药物可诱导人GC BCG823细胞的凋亡,表明其能够抑制GC细胞的增殖。目前此方面研究较少,具有一定的创新性。

应用要点

采用血清药理学研究方法, 观察宁夏密点麻蜥含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响, 可较好地克服了中药粗制剂直接进入体外实验的缺点, 适合中药及中药复方制剂的研究。在将来, 会有更多的中药被引入抗肿瘤细胞凋亡及诱导细胞凋亡方面的研究, 以更好地服务于临床, 让中医在治疗GC上体现出其自身独特的优势。

表 1 干预后药物血清不同浓度组OD值 (mean ± SD)

分组	OD值
华蟾素对照组(HC)	0.79 ± 0.05
生理盐水组(S)	1.47 ± 0.03
宁夏密点麻蜥高剂量组(XH)	0.49 ± 0.04 ^{ac}
宁夏密点麻蜥中剂量(XM)	0.65 ± 0.04 ^{ac}
宁夏密点麻蜥低剂量组(XL)	0.80 ± 0.06 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs S组比较; ^c $P < 0.05$ vs HC组。

(optical density, OD值). 实验共重复3次。

1.2.3 Western blot检测相关因子MMP-9、E-cad、Bax及P53的表达: 各实验组大鼠分别加用生理盐水、宁夏密点麻蜥高、中、低剂量及华蟾素片含药血清。继续培养48 h后收集细胞后提取蛋白, 用BCA试剂盒测定蛋白浓度。取20 μ L样品上样于十二烷基硫酸钠-上样缓冲液, 电泳至溴酚蓝跑到胶底部。将其转至硝酸纤维素膜上, 以5%脱脂奶粉于4 $^{\circ}$ C封闭1 h; 分别加入MMP-9、E-cad、Bax及P53一抗(稀释比例MMP-9为1:1000, E-cad为1:300, Bax、P53为1:400), 摇床孵育3 h, 洗膜3次, 每次10 min; 分别加入辣根过氧化物酶标记的二抗(稀释比例均为1:4000), 摇床孵育1 h, 洗膜3次, 每次10 min; 加入发光液, 进行图像采集, 分别计P53、Bax、MMP-9及E-cad及灰度值的比值。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理。实验数据以mean \pm SD表示, 采用完全随机设计资料的方差分析, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, 其中以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 宁夏密点麻蜥不同剂量含药血清对人GC BCG-823细胞凋亡的影响 不同药物含药血清干预48 h后各组OD如表1, 2及图1。

2.2 宁夏密点麻蜥不同剂量含药血清对人GC BCG-823细胞凋亡的影响

2.2.1 对GC细胞凋亡相关蛋白P53、Bax的影响: Western blot检测结果显示: 宁夏密点麻蜥不同浓度含药血清作用于人GC BCG-823细胞48 h后, 凋亡相关蛋白P53和Bax蛋白表达水平与生理盐水组比较显著升高。随着药物浓度的升高, P53和Bax蛋白的表达变化也具有明显的剂量依赖性(图2)。

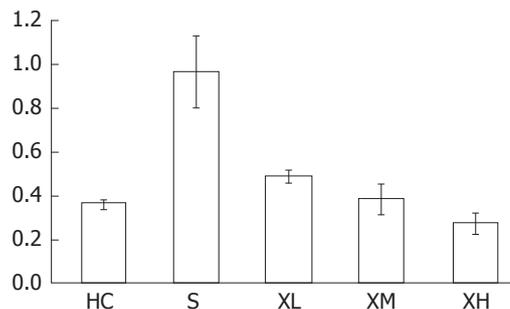


图 1 干预后药物血清不同浓度组OD值. HC: 华蟾素对照组; S: 生理盐水组; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组。

2.2.2 对人GC BCG823细胞中MMP-9、E-cad表达的影响: Western blot检测结果显示: 不同浓度宁夏密点麻蜥血清作用于人GC BCG-823细胞48 h后, 细胞内MMP-9的表达较生理盐水组显著减弱, 随着血清药物浓度的增高, MMP-9的表达呈依赖性降低。细胞内E-cad的表达较生理盐水组显著增高, 随着血清药物浓度的增高, E-cad的表达呈依赖性增强。差异有统计学意义($F > 0.05$, $P < 0.05$)(图3)。

3 讨论

研究^[9]表明, GC的发生主要与饮食不当、情绪失调、HP湿热“虫”毒感染等相关, 此类因素可引起脾胃运化失调, 气血生化乏源, 加之浊毒内留, 血络瘀阻, 胃燥失养而致胃络癥瘕形成, 热毒血瘀积聚^[10,11]。因此, 气阴不足、毒瘀交阻是GC的主要病机, 而益气养阴、解毒通络是其主要治法。基于此, 我们组成了蜥蜴胃康基本方等治疗PLGC等病症取得较好疗效。

胃黏膜细胞在缺血缺氧状态下, 激活缺氧诱导因子HIF-1 α 等^[12], 引起细胞异常凋亡、增殖, 黏膜增生肠化, 继而发生癌变。此与中医学认为气阴不足、毒瘀交阻, 致使胃黏膜失却濡养、胃络癥瘕形成的GC病机相一致。我们在以往以宁夏密点麻蜥为主的复方进行干预PLGC研究^[7,8]的基础上, 采用中药血清药理学研究方法, 进一步观察宁夏密点麻蜥对GC细胞的干预作用。中药血清药理学是近些年新发展起来的方法, 该方法将体外实验和体内实验相结合, 可更深入地揭示药物作用机制, 使结果具有真实性和科学性^[13]。能反映中药母体药物及其代谢产物及由药物诱导机体内源性成分所产生的作用^[14], 适合中药及中药复方制剂的研究, 其中在诱导肿瘤细胞凋亡研究方面发

表 2 干预后药物血清不同浓度组OD值 (原始数据)

生理盐水	蜥蜴低剂量	蜥蜴中剂量	蜥蜴高剂量	华蟾素
1.4962	0.8869	0.6653	0.5263	0.8385
1.5076	0.7213	0.6168	0.4683	0.7484
1.4803	0.8229	0.7107	0.4453	0.7578
1.4452	0.7792	0.6388	0.5013	0.8489

■ 名词解释

宁夏密点麻蜥是典型的荒漠草原蜥种, 含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素, 可提高机体免疫力, 有较好的抗癌作用。中药血清药理学是以含药血清代替中药粗提物作为药物源加入离体反应系统中从而研究其药理作用的一种半体内实验方法。

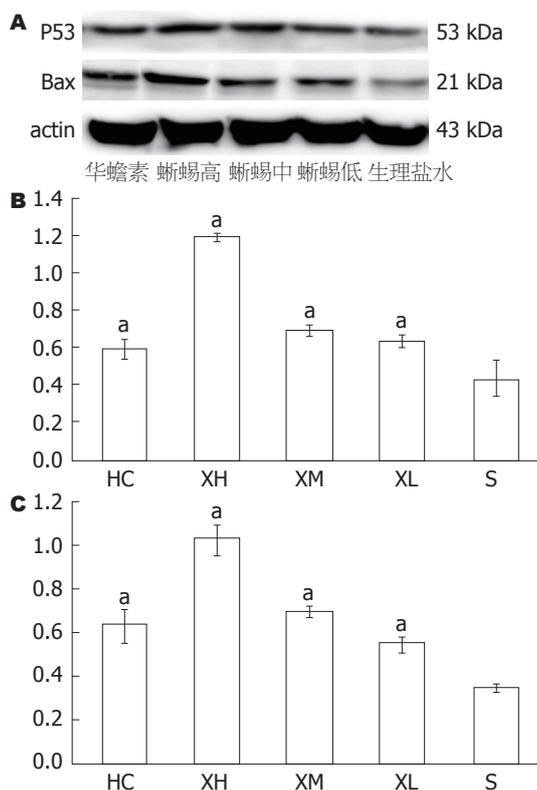


图 2 各组人胃癌BCG823细胞P53、Bax蛋白表达比较。A: Western blot检测各组细胞中P53、Bax的相对水平; B: 各组P53蛋白的相对表达量; C: 各组Bax蛋白的相对表达量。* $P < 0.05$ vs S组。HC: 华蟾素对照组; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量组; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; S: 生理盐水组。

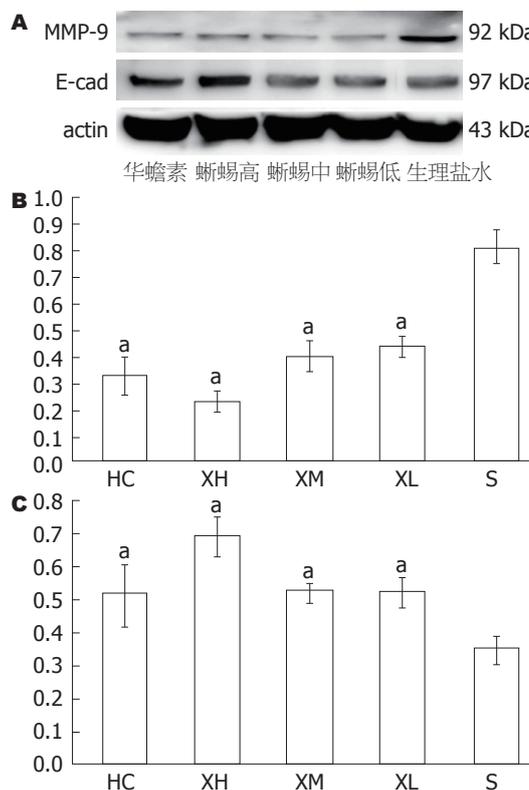


图 3 各组人胃癌BCG823细胞MMP-9、E-cad蛋白表达比较。A: Western blot检测各组细胞中MMP-9、E-cad的相对水平; B: 各组MMP-9蛋白的相对表达量; C: 各组E-cad蛋白的相对表达量。* $P < 0.05$ vs S组。HC: 华蟾素对照组; XH: 宁夏密点麻蜥高剂量组; XM: 宁夏密点麻蜥中剂量组; XL: 宁夏密点麻蜥低剂量组; S: 生理盐水组。

挥着重要的作用^[15]。大鼠与人类生物特性尽量相似^[16], 可作为实验动物。给药途径一般采用灌胃方式^[17]。连续用药5-10 d后, 其制备含药血清的生物学效应是相似的^[18]。孙莉等^[19]运用血清药理学方法, 发现六神丸含药血清能够有效抑制MCF-7细胞血管内皮生长因子、MMP-9的表达, 并且血清浓度升高, 其抑制作用增强。从而认为六神丸可以通过抗肿瘤血管生成途径实现抗肿瘤作用。李东峰等^[20]通过采用血清药理学方法通过观察半夏泻心汤对人GC腹膜转移细胞GC9811-P的作用, 发现半夏泻心汤含药血清对其较为敏感, 而且对其增殖有明显的

抑制作用。

*p53*是一类重要的抑癌基因, 属细胞生长周期中的负调节因子, 与细胞周期的调控、细胞分化、凋亡等重要生物学功能有关, 当其缺失或者突变能导致肿瘤的发生^[21]。目前诸多研究^[22,23]表明其与GC的发生发展密切相关。*Bax*是*Bcl-2*基因家族的细胞凋亡促进基因, 他可以直接促进细胞凋亡^[24], 在高中分化GC的表达率高^[25]。MMP-9属于基质金属蛋白酶家, 能够破坏肿瘤基底膜的完整性, 降解基底膜及周围基质, MMP-9的过度表达可促进肿瘤血管生成, 癌细胞快速增殖^[26]。有研究发现^[27], MMP-9

同行评价

本文采用血清药理学研究方法, 观察到宁夏密点麻蜥含药血清对人GC BCG-823细胞增殖凋亡的影响及其机制, 具有一定的科学性, 为宁夏密点麻蜥能否用于临床为患者服务提供了实验基础。

在GC中过表达与GC临床分期及淋巴结转移有关。上皮钙依赖黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)是一种跨膜糖蛋白, 是细胞膜上重要的黏附分子。其表达异常可使得黏附功能丧失, 导致肿瘤细胞的浸润转移^[28,29]。

宁夏密点麻蜥是典型的荒漠草原蜥种, 始载于《中国药用动物志》, 《本草纲目》言其可“消水饮阴癥, 滑窍破血”, 《全国中草药汇编》载, 蜥蜴性寒味咸, 归肾、肝、肺经, 可养血活血、消癥散结, 亦为动物类血肉有情之品。现代研究^[30]表明, 蜥蜴含蛋白质、氨基酸及Fe、Zn等多种微量元素, 可提高机体免疫力, 有较好的抗癌作用。

本实验通过MTT法比较结果及Western blot结果提示宁夏密点麻蜥药物能有效诱导人GC BCG823细胞的凋亡, 并且含药血清浓度升高, 其抑制作用增强, 从而抑制GC细胞的增殖, 其机制可能与促进p53、Bax、E-cad基因和抑制MMP9基因蛋白表达有关。

4 参考文献

- 1 Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014; 47: 478-489 [PMID: 25505712 DOI: 10.5946/ce.2014.47.6.478]
- 2 伍冬梅, 李春鸣. Bcl-2、Bax在胃癌及胃癌前病变中的表达与细胞凋亡的关系. *遵义医学院学报* 2014; 37: 201-203
- 3 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制. *国际妇产科学杂志* 2014; 41: 103-107
- 4 吴琼, 花根才, 李琦. 中医药诱导胃癌细胞凋亡的机制研究进展. *中国全科医学* 2008; 11: 161-165
- 5 吴玲芳, 张家莹, 李师. 藏药余甘子抗肿瘤作用研究进展. *世界科学技术-中医药现代化* 2016; 18: 1177-1181
- 6 张英, 侯祯, 林洪生. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考. *中医杂志* 2014; 55: 523-525
- 7 李卫强, 朱西杰. 蜥蜴临证应用辨析. *时珍国医国药* 2014; 25: 2724
- 8 张德英, 侯卓成, 李卫强. 蜥蜴胃康基本方及其拆方对胃癌前病变模型大鼠HIF-1 α 、VEGF表达影响的实验研究. *时珍国医国药* 2016; 27: 1292-1294
- 9 郭伟, 张璐, 舒琦瑾. 胃癌中医证型构成及分布规律的文献分析. *中华中医药学刊* 2014; 32: 173-175
- 10 廖楠君, 王常松. 胃癌及其术后中医药因病机临床研

- 究进展. *辽宁中医药大学学报* 2013; 15: 219-221
- 11 梁云麒, 沈克平, 胡兵. 中医胃癌病机与治法研究. *中华中医药学刊* 2014; 32: 513-515
- 12 赵玉峰, 罗庆丰. HIF-1 α 和VEGF蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义. *实用癌症杂志* 2008; 23: 135-137
- 13 林慧, 梅全喜. 单味中药及其复方制剂抗肿瘤血清药理学研究进展. *中国药房* 2016; 27: 550-552
- 14 杨萃. 中药复方在体外实验的研究进展. *光明中医* 2013; 28: 2229-2231
- 15 黄臣虎, 陆茵. 中药血清药理学研究进展. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 266-271
- 16 张君涛, 王平, 刘爱峰, 杨光, 李远栋, 张超. 中药含药血清制备方法的研究概述. *中华中医药杂志* 2015; 30: 4006-4009
- 17 陈宁, 宋冬雪, 凌娜, 徐昶儒. 中药血清药理学方法的研究进展. *北京联合大学学报* 2014; 28: 40-43
- 18 梁春敏, 王贤喜, 董群. 玉屏风散对小鼠免疫调节作用的血清药理学研究. *上海免疫学杂志* 2003; 23: 385
- 19 孙莉. 六神丸抗肿瘤血管生成的实验研究. *中国现代药物应用* 2010; 4: 141-142
- 20 李东峰, 赵闻平, 刘喜平, 明海霞, 孙少伯, 张炜. 半夏泻心汤含药血清对人胃癌腹膜转移细胞增殖的影响. *西部中医药* 2014; 27: 14-6
- 21 张潇芸, 姜英, 杨军. p53非依赖性信号通路在DNA损伤致细胞凋亡中的研究进展. *浙江大学学报(医学版)* 2013; 42: 217-222
- 22 张宏, 刘晓伟, 苏秀兰. 胃癌组织中p53蛋白及Ras p21蛋白的表达及意义. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2344-2348
- 23 闫美凤, 张永胜. p53与Gadd45a蛋白在胃癌组织中的表达及临床病理学意义. *医学研究生学报* 2014; 27: 282-285
- 24 吴军, 张志广, 李熾, 卢向东, 闻淑军, 齐凤祥. 胃癌组织中HIF-1 α 、Bax、Bcl-2的表达及意义. *天津医科大学学报* 2010; 16: 226-228
- 25 徐丽, 金清东, 官喜, 刘卉, 周瑞褪. 黑素的抗胃癌效应及其引起的Bcl-2、Bax、p21和p53的表达变化. *生理学报* 2014; 66: 723-729
- 26 Lee LY, Wu CM, Wang CC, Yu JS, Liang Y, Huang KH, Lo CH, Hwang TL. Expression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer and their relation to claudin-4 expression. *Histol Histopathol* 2008; 23: 515-521 [PMID: 18283635]
- 27 李桂青, 王兵. 胃癌组织中HSP60和MMP-9的表达及临床意义. *临床消化病杂志* 2016; 28: 9-12
- 28 李德艳, 刘爱东, 高峰. MMP-7和E-cad在胃癌组织中表达的临床价值. *中国老年学杂志* 2011; 31: 185-186
- 29 李义亮, 王海江, 王胜. P53、C-erbB-2、E-cad蛋白在胃癌组织中的表达及临床病理学意义. *新疆医学* 2010; 40: 1-6
- 30 朱西杰, 李卫强, 钱月慧. 中华虫药-宁夏蜥蜴. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 16-21

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响

蒋玉杰, 吴亚云

蒋玉杰, 贵州医科大学感染科教研室 贵州省贵阳市 550004

吴亚云, 贵州医科大学附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

蒋玉杰, 在读硕士, 主要从事肝病防治的研究.

作者贡献分布: 本文由蒋玉杰与吴亚云共同完成.

通讯作者: 吴亚云, 教授, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵州医科大学附属医院感染科. gzwu56861@163.com

收稿日期: 2016-09-19

修回日期: 2016-10-31

接受日期: 2016-11-09

在线出版日期: 2017-01-08

Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure

Yu-Jie Jiang, Ya-Yun Wu

Yu-Jie Jiang, Institute of Infectious Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Ya-Yun Wu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Professor, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwu56861@163.com

Received: 2016-09-19

Revised: 2016-10-31

Accepted: 2016-11-09

Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of An Soup of Miao nationality on acute hepatic failure by detecting the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of interleukin-22 (IL-22) in liver tissue.

METHODS

Forty male SD rats were randomly and equally divided into four groups, namely, normal control group, acute liver failure model group, bifid triple viable bacteria group, and An Soup group. The bifid triple viable bacteria group and An Soup group were gavaged with bifid triple viable bacteria and An Soup once a day for 9 d; the normal control group and acute liver failure model group were gavaged with equal volume of normal saline. At the 8th day, all groups except the normal control group were subcutaneously injected with 300 mg/kg thioacetamide (prepared with TAA and normal saline) once a day for two consecutive days to induce acute hepatic failure. At the 10th day, the rats were killed, serum samples were taken to detect the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and ileal tissue that was 3 cm away from the ileocecal junction and hepatic tissue were taken to detect the expression of Occludin in the intestinal mucosa and the content of IL-22 in hepatic tissue, respectively.

RESULTS

Except for the normal control group, the levels of serum transaminase and content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the other

背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是肝衰竭的一种亚型,起病急、死亡率高达90%以上,ALF时因肠道菌群失调等多种机制导致严重内毒素血症,肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系,互为因果,形成恶性循环,导致严重的临床后果.

同行评议者

范学工,教授,中南大学湘雅医院感染病科;朱传武,教授,主任医师,苏州市第五人民医院肝病科

■ 相关报道

苗族腌汤是具有特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品, 袁林艳等已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障, 减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放, 防治由肿瘤坏死因子-α导致的继发性肝损伤。

three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the levels of serum transaminase decreased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$). Compared with the model group, the content of IL-22 in hepatic tissue increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P > 0.05$). Except the normal control group, the expression level of Occludin in the intestinal mucosa decreased in other three groups ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression of Occludin in the intestinal mucosa increased significantly in the bifid triple viable bacteria group and An Soup group ($P < 0.05$), although the difference between the bifid triple viable bacteria group and An Soup group was not significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

An Soup has dietary effects on acute hepatic failure by protecting intestinal mucosal barrier and up-regulating IL-22 expression.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute liver failure; Tight junction protein; Interleukin-22

Jiang YJ, Wu YY. Impact of An Soup of Miao nationality on expression of Occludin in intestinal mucosa and content of IL-22 in hepatic tissue in mice with acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 49-55 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49>

摘要

目的

通过检测肠黏膜紧密连接蛋白Occludin的表达及肝组织中白介素-22(interleukin-22, IL-22)的含量, 初步探讨腌汤对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的食疗作用。

方法

40只♂SD大鼠随机分成正常组、模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤组, 每组10只。双歧杆菌三联活菌组、腌汤组分别予双歧杆菌三联活菌、腌汤灌胃, 1次/d, 连续9 d, 正常对照组、模型组则用等容积的生理盐

水灌胃。于实验第8天, 除正常组外, 其余3组予硫代乙酰胺(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射, 1次/d, 连续2 d, 建立大鼠ALF模型。于实验的第10天, 股动脉放血处死大鼠, 留取血清测血清谷丙转氨酶, 谷草转氨酶含量; 留取距回盲部3 cm回肠组织及肝组织行肠黏膜紧密连接蛋白Occludin及肝组织IL-22的检测。

结果

与正常组比, 各组大鼠血清转氨酶水平及肝组织IL-22含量明显增加($P < 0.01$)。与模型组比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组血清转氨酶的水平有所下降($P < 0.01$), 双歧杆菌三联活菌组与腌汤组相比, 差别无统计学意义($P > 0.05$); 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组大鼠肝组织IL-22含量增加($P < 0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组无明显差异($P > 0.05$); 除正常组外, 各组大鼠肠黏膜Occludin表达水平下降($P < 0.01$), 与模型组相比, 双歧杆菌三联活菌组、腌汤组肠黏膜Occludin的表达水平明显上升($P < 0.05$), 与双歧杆菌三联活菌组相比, 腌汤组Occludin的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

苗族腌汤可能通过保护大鼠肠黏膜屏障, 上调IL-22的表达对ALF发挥食疗作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性肝衰竭; 紧密连接蛋白; 白介素-22

核心提要: 本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响, 探讨苗族腌汤对ALF的食疗作用。

蒋玉杰, 吴亚云. 苗族腌汤对急性肝衰竭大鼠肠黏膜Occludin及肝组织IL-22的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 49-55 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/49.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.49>

0 引言

肝衰竭是多种因素(病毒、药物、酒精、肝毒性物质、遗传代谢性疾病等)引起的严重肝细胞损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝

血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是其中一种亚型,起病急、死亡率高达90%以上^[1]。ALF时因肠道菌群失调^[2]等多种机制导致严重内毒素血症^[3],内毒素及其代谢产物、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NO等炎性细胞因子异常升高,一方面可以导致大量肝细胞坏死或凋亡,另一方面影响或破坏肠黏膜屏障功能,使得一些大分子物质、细菌及其毒素均可以随意通过肠黏膜屏障,并且与自发性细菌性腹膜炎、肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)、肝性脑病等严重并发症的发生密切相关。肝衰竭患者的肠道微生态失调与内毒素血症之间存在着密切联系,互为因果,形成恶性循环,导致严重的临床后果。肠道微生态调节治疗必须作为肝衰竭综合治疗的一个不可缺少的方面^[4]。苗族腌汤是具特殊的腌味及富含乳酸菌为主的微生态菌群的食品^[5],袁林艳等^[6]已经证明了腌汤可以保护肝衰竭大鼠肠黏膜屏障,减少肝衰竭大鼠血清内毒素的生成或释放,防治由TNF- α 导致的继发性肝损伤,本研究拟通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织IL-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响,进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 δ SD大鼠40只,体质量为250-300 g;动物来源:贵阳医学院实验动物中心;清洁级动物房,动物房使用许可证号:SYXK(黔)2002-0001;SPF级鼠饲料,饲料生产许可证号:SCXK(渝)2007-0006。双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(商品名:贝飞达,210 mg/粒;晋城海斯制药),苗族腌汤(取自贵州省黔东南苗族自治州农户家,通过细菌培养活菌计数,测得其总菌数为 2.16×10^6 cfu/mL,乳酸菌活菌数为 1.68×10^6 cfu/mL);硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)购自成都市科龙化工试剂厂;兔抗大鼠Occludin抗体:sc-5562,购自Santa cruz;二抗(羊抗兔)购自上海基因公司;IL-22试剂盒购自北京永辉生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及处理:将40只 δ SD大

鼠随机分成:正常组、ALF模型组、双歧杆菌三联活菌组、腌汤组,每组10只。双歧杆菌三联活菌组予双歧三联活菌胶囊(生理盐水配制,6 mL/只,10.5 mg/mL,1次/d)、腌汤组(6 mL/只,1次/d)灌胃,连续9 d,正常对照组及ALF模型组则用同等容积生理盐水灌胃,1次/d,连续9 d。于实验第8天,除正常组外,予TAA(生理盐水配制)按300 mg/kg皮下注射,1次/d,连续2 d,建立大鼠ALF模型,期间大鼠均自由进食进水。

1.2.2 标本收集:于第2次注射TAA后24 h处死大鼠。用苯巴比妥钠注射液50 mg/kg腹腔注射麻醉。股动脉取血,2000 r/min离心10 min,制备血清,放入-20 °C保存;肝左叶40 g/L甲醛固定,剩余肝组织及回肠组织用生理盐水清洗后-80 °C保存。

1.2.3 指标测定:(1)肝组织病理组织学。肝左叶用40 g/L甲醛固定,石蜡包埋切片。HE染色,光镜下观察肝脏病理变化;(2)大鼠血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)测定。采用Siemens Advia 1650全自动生化分析仪,由贵阳医学院附属医院生化科严格按试剂盒操作;(3)Western blot法测定肠黏膜Occludin蛋白表达量。各组称取200 mg回肠组织,加入1 mL组织蛋白裂解液,充分匀浆后,4 °C,12000 r/min,离心10 min,离心后取上清即为所提取蛋白。采用BCA法对蛋白样品进行定量,将蛋白样品调成相同浓度,加入相同体积上样缓冲液,沸水煮10 min,进行蛋白变性。取80 μ g总蛋白进行8%SDSPAGE凝胶电泳,电泳后将蛋白转至硝酸纤维素膜上,脱脂奶粉封闭1 h,加入兔抗大鼠多克隆Occludin抗体(1:500)4 °C过夜。然后加入碱性磷酸酶标记的羊抗兔-IgG抗体(1:1000),室温孵育1 h,显色液显色。结果通过天能图像分析系统进行分析;(4)ELISA检测肝组织IL-22的含量。肝组织:PBS(pH 7.4) = 1:9,肝组织100 mg, PBS 900 μ mL进行匀浆取上清。采用酶联吸附法,严格按照试剂盒说明操作。

统计学处理 所有数据均用SPSS17.0统计软件分析,计量资料以mean \pm SD表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),分析前行方差齐性检验,方差齐时用LSD法;方差不齐时用Dunnett T3法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■ 创新点

本研究通过观察苗族腌汤、双歧杆菌三联活菌对ALF大鼠肝组织白介素-22、肠黏膜Occludin蛋白表达水平的影响,进一步探讨苗族腌汤对ALF大鼠肝脏食疗保健作用机制。

同行评价
 本文设计合理, 方法可靠, 研究结论正确, 具有一定的价值.

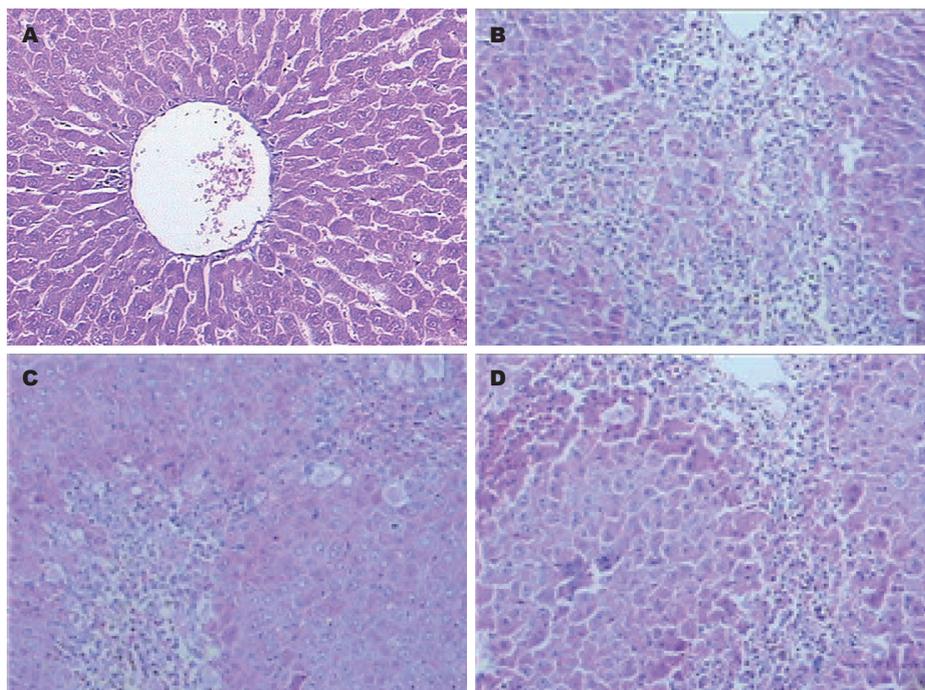


图 1 大鼠组织病理学变化(HE × 400). A: 正常组. 肝组织肝细胞未见变性坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; B: 模型组; C: 双歧杆菌三联活菌组; D: 腌汤组. B, C, D组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润.

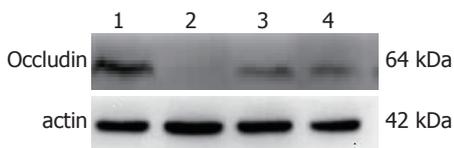


图 2 大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白表达情况. 1: 正常组; 2: 模型组; 3: 双歧杆菌组; 4: 腌汤组.

2 结果

2.1 大鼠肝脏病理组织学改变 正常组肝组织肝细胞未见变性坏死, 肝组织小叶结构完整、清晰, 以中央静脉为中心, 肝细胞索呈放射状整齐排列, 肝门管区结构正常, 无炎性细胞浸润; 模型组肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞呈灶状坏死及大片坏死, 坏死区大量炎性细胞浸润; 各干预组: 肝小叶结构破坏, 肝细胞索排列紊乱, 肝细胞不同程度变性、坏死, 坏死区可见大量炎性细胞. 双歧杆菌组及腌汤组与模型组损伤程度无明显区别(图1).

2.2 大鼠转氨酶水平 各组大鼠血清转氨酶水平明显高于正常组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组转氨酶水平无明显升高, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.3 大鼠肝组织IL-22的水平 模型组、双歧杆菌组、腌汤高组大鼠肝组织IL-22明显高于正常组($P < 0.05$); 与模型组比较, 双歧杆菌组和腌汤组大鼠转氨酶水平均不同程度升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.4 大鼠回肠上皮细胞Occludin表达情况 模型组Occludin的表达水平明显低于正常对照组($P < 0.01$); 各干预组Occludin的表达水平较模型组高($P < 0.05$), 与双歧杆菌组比较, 腌汤组差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2).

3 讨论

肝衰竭时肠黏膜屏障功能障碍引起肠道菌群失调, 部分革兰阴性杆菌过度繁殖, 产生大量内毒素; 而受损的肝脏又无法完全将其清除, 不仅导致过量的内毒素进入体循环, 形成IETM, 同时也加剧了内毒素对肝脏的损害^[7,8]. 内毒素诱导产生TNF- α 、NO、IL-6等炎性细胞因子, 能通过一定的机制影响或是破坏肠黏膜屏障功能, 导致肠黏膜通透性增高. 肠道机械屏障主要由肠黏膜上皮细胞及细胞间紧密连接组成. 肠道机械屏障的跨膜蛋白Occludin是构成紧密连接的重要结构, 其存在决定肠选择

表 1 各组大鼠血清转氨酶的比较 ($n = 10$, mean \pm SD, U/L)

分组	ALT	AST
正常组	64.59 \pm 11.58	120.06 \pm 10.38
模型组	2282.36 \pm 911.61 ^b	5280.29 \pm 2396.45 ^b
双歧杆菌组	1196.28 \pm 445.38 ^{ad}	3120.47 \pm 1043.69 ^{ad}
腌汤组	1218.57 \pm 409.62 ^{cd}	3045.23 \pm 1185.62 ^{cd}
F值	20.604	16.290
P值	<0.05	<0.05

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs 正常组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 2 大鼠回肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白相对表达量 (mean \pm SD)

分组	Occludin/actin
正常组	0.212 \pm 0.074
模型组	0.042 \pm 0.050 ^b
双歧杆菌组	0.1421 \pm 0.0050 ^{ad}
腌汤组	0.1351 \pm 0.0559 ^{cd}
F值	539.385
P值	<0.05

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$ vs 模型组; ^b $P < 0.01$, ^d $P < 0.01$ vs 正常组.

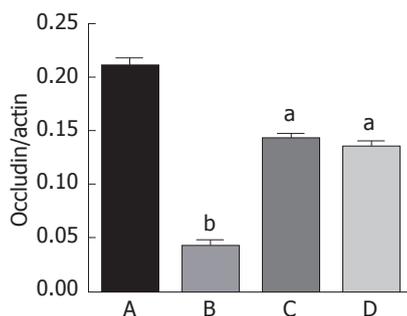


图 3 大鼠回肠黏膜Occludin/actin灰度值结果. ^a $P < 0.05$ vs B组, ^b $P < 0.01$ vs A组. A: 正常组; B: 模型组; C: 双歧杆菌组; D: 腌汤组.

性屏障和肠道的通透性,一旦减少、缺失、变异,会引起肠上皮细胞通透性增加^[9-12],细菌、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和大分子物质通过紧密连接进入体循环^[13].肠黏膜的修复,可以减少细菌、LPS和大分子物质通过紧密连接进入体循环,以及降低肝内的炎症因子如IL-6、TNF- α 、干扰素- γ 的释放,减轻对肝脏的再次损伤.

本实验通过腹腔注射TAA成功建立ALF大鼠模型,肝细胞受损后,存在于肝细胞浆的ALT和线粒体的AST从肝细胞中释放入血,使血清ALT和AST同时增高,其半衰期分别为151.2 h和48 h,在肝损伤的第1周内,血清中转氨酶的水平能很好地反映肝细胞炎症、坏死的程度,转氨酶水平与肝细胞损伤呈正相关,是较常用于反映肝功能的客观指标.模型组血清ALT、AST、血浆内毒素水平表达均明显升高,光镜下肝组织HE染色可见肝小叶结构紊乱,肝细胞索消失,多处出血坏死灶,并有大量炎症细胞浸润,符合肝衰竭的病理学改变.

本研究中肝衰竭组肝组织HE染色见到肝细胞呈灶状坏死及大片坏死,提示成功制造了

大鼠肝衰竭模型;双歧杆菌组、腌汤组肝组织病理与模型组相比,变化程度不明显,但血清转氨酶的水平下降了.说明其发挥了有效治疗作用.一些研究^[14,15]表明,微生态制剂可以保护肠道黏膜免受大肠杆菌的侵蚀以及可以降低肠道通透性,此外,微生态制剂还可以保护表皮生长因子和促进损伤的肠黏膜的修复.双歧杆菌三联活菌是微生态制剂中的益生菌,与肠道黏膜屏障功能的保护作用有关^[16,17],有助于维持微环境的稳定及保护肠道的屏障功能^[18,19].多项研究^[20-22]证实能双歧杆菌能明显改善肝衰竭患者IETM,我们的研究结果显示,双歧杆菌三联活菌能保护肝细胞免受损伤,与文献报道结果一致.

袁林艳等^[6]应用免疫组织化学方法检测回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达,显示出应用腌汤对TAA诱导的ALF大鼠可以上调大鼠回肠上皮细胞紧密连接蛋白Occludin的表达,改善机械屏障.本研究应用更准确的实验方法Western blot再次检测Occludin的表达,表2和图3的结果同样显示:模型组Occludin的表达水平明显低于正常对照组,腌汤组及双歧杆菌

组Occludin的表达水平较模型组高, 本研究结果还显示: 与双歧杆菌三联活菌组比较, 腌汤组回肠上皮细胞Occludin的表达略低, 但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$). 提示腌汤与双歧杆菌三联活菌在对TAA诱导的ALF在改善肠道通透性的方面的作用功效无明显区别.

IL-22是IL-10细胞因子家族成员之一, IL-22是一种新型的免疫介质, 他由激活的Th细胞(Th1、Th17、Th22细胞)以及天然免疫细胞(NK细胞, ILC细胞)分泌产生, 但却并不作用于这些细胞. 近年来的研究^[23-25]发现在各种类型的肝细胞损伤过程中, IL-22对肝细胞的损伤有保护及促进肝细胞再生的作用. Wahl等^[26]用重组IL-22干预T细胞介导的小鼠急性肝炎(ConA诱导)模型, 发现IL-22 mRNA以及IL-22在肝组织中显著高表达, IL-22的中和抗体还可以减少STAT3信号的活化并且加重肝损伤, 认为IL-22是肝细胞的存活因子, 能减轻T细胞介导的肝损伤. 在对乙酰氨基酚诱导的ALF模型的实验中, 预先单独注射IL-22, 通过激活STAT3, 降低转氨酶的水平, 从而保护了肝脏免受药物的损伤^[27]. IL-22对LPS/D-乳酸诱导的ALF的干预实验中, 血清中ALT、总胆红素水平明显下降, 并证实了IL-22通过激活STAT3, 诱导抗凋亡蛋白表达, 减少细胞的凋亡, 保护肝脏^[28]. 有研究^[29]显示, 在急性肝炎疾病(如ConA性肝炎), 炎性刺激导致IL-22的大量产生, 升高的IL-22通过促进肝细胞的有丝分裂及提高肝细胞的修复功能, 在短期内起着抗炎和保护肝细胞的作用. 因此推测, IL-22是通过抑制炎症的反应, 降低转氨酶的水平, 达到对肝病的保护性作用. 我们的研究结果显示, 各干预组大鼠肝组织IL-22含量均较模型组明显增高, 提示双歧杆菌三联活菌、腌汤能通过上调IL-22水平, 从而对肝脏起保护作用.

总之, 贵州苗族腌汤对TAA诱导的ALF大鼠有预防作用, 可能通过以下机制发挥预防作用: (1)上调肝细胞的存活因子IL-22抑制肝脏炎症反应; (2)保护肠道黏膜的机械屏障, 减少炎症因子对肝脏的再次损伤.

4 参考文献

1 Makhson NE, Grishin IG, Urazgil' deev ZI, Goncharenko IV, Golubev VG. [Free bone and skin-bone autoplasty on a vascular pedicle in patients with defects and pseudarthroses]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1986; 137: 108-112 [PMID: 3551290

DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x]

2 王保红, 葛建萍, 包琼玲. 慢乙肝急性肝衰竭患者肠道菌群多样性和分子特征的研究. 中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编, 2013

3 赵军, 刘旭华, 陈煜, 张治国, 张立洁, 王泰龄. 急性肝衰竭大鼠TLR4 mRNA表达、血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-10及肝细胞凋亡的动态变化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 29: 580-584

4 李兰娟. 肝衰竭研究进展. 中华医学会第十五次全国病毒性肝炎及肝病学术会议, 2011

5 袁玮. 贵州省苗族腌汤中产乳酸菌素菌的筛选与初步研究. 武汉: 华中农业大学, 2010

6 袁林艳, 吴亚云, 程明亮. 贵州苗族腌汤对大鼠急性肝衰竭肠道屏障功能的影响. 世界中联第五届肝病学术大会, 2013

7 Joost HG, Habberfield AD, Simpson IA, Laurenza A, Seamon KB. Activation of adenylate cyclase and inhibition of glucose transport in rat adipocytes by forskolin analogues: structural determinants for distinct sites of action. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 449-453 [PMID: 3357486 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]

8 Myers DB, Highton TC, Rayns DG. Ruthenium red-positive filaments interconnecting collagen fibrils. *J Ultrastruct Res* 1973; 42: 87-92 [PMID: 4119259 DOI: 10.1007/s10620-014-3071-0]

9 张家平, 黄跃生, 杨宗城. 烧伤延迟复苏加重肠黏膜屏障功能损害的机制研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1329-1332

10 Vasilev N, Krüstanov P, Miladinova E, Vasilev B, Poturian M. [Incidence, course and surgical treatment of Meckel's diverticulum]. *Khirurgiia (Sofia)* 1986; 39: 17-21 [PMID: 3784380 DOI: 10.1091/mbc.E12-09-0688]

11 Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G1054-G1064 [PMID: 21415414 DOI: 10.1152/ajpgi.00055.2011]

12 Hoffmann K, Hoffmann R. Are jaw implants ready to be introduced into practice? *Zahnarztl Mitt* 1972; 62: 519-520 [PMID: 4503090]

13 吴国豪. 肠道屏障功能. 肠外与肠内营养 2004; 11: 44-47

14 Barac G. Action of some vasoactive substances and of blood hemolyzed by heat on the splenic blood flow in the dog. *C R Seances Soc Biol Fil* 1967; 161: 951-953 [PMID: 4229528 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15632]

15 Sato Y. Encounter with childbirth in a sitting position. *Josanpu Zasshi* 1985; 39: 802-803 [PMID: 3854811 DOI: 10.7812/TPP/12-144]

16 Singh B, Postic B. Enhanced resistance of mice to virulent Japanese B encephalitis virus following inactivated vaccine and poly I: C. *J Infect Dis* 1970; 122: 339-342 [PMID: 4323444 DOI: 3748/wjg.v21.i6.1691]

17 Quality assurance. *Nurs Clin North Am* 1988; 23: 613-677 [PMID: 3419994 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3977]

18 Batista MC, Mendonça BB, Kater CE, Arnhold IJ, Rocha A, Nicolau W, Bloise W. Spironolactone-reversible rickets associated with 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

- syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 989-993 [PMID: 3023598 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12484]
- 19 Zakrzewski A. Ernst Heinrich Weber—a researcher in psychophysics and the physiology of the nervous system. *Otolaryngol Pol* 1979; 33: 84, 110 [PMID: 375161 DOI: 10.1128/IAI.72.4.2240-2247.2004]
- 20 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486 [PMID: 20739895 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0]
- 21 曹伟, 赵彩彦, 王玮, 赵欣, 苏淼, 王亚东, 申川. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小鼠急性肝功能衰竭的保护作用及其分子机制. *中华传染病杂志* 2015; 33: 38-43
- 22 Cherniakov IN, Shishov AA, Vorob'ev OA, Nekrasov VI, Popov NF. Effectiveness of hyperbaric oxygenation as a factor of increasing the resistance of the human body to space flight conditions. *Kosm Biol Aviakosm Med* 1990; 24: 21-23 [PMID: 2292865 DOI: 10.1128/IAI.00778-07]
- 23 Kraft R, Altermatt HJ, Nguyen-Tran Q. Differential diagnosis of atypical plasma cells in the cerebrospinal fluid. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 1729-1733 [PMID: 2806105 DOI: 10.1152/ajpgi.00075.2009]
- 24 Xing WW, Zou MJ, Liu S, Xu T, Wang JX, Xu DG. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 1290-1294 [PMID: 21737938 DOI: 10.1271/bbb.110061]
- 25 Sunderland T, Alterman IS, Yount D, Hill JL, Tariot PN, Newhouse PA, Mueller EA, Mellow AM, Cohen RM. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 955-959 [PMID: 3394879 DOI: 10.1002/hep.25744]
- 26 Wahl C, Wegenka UM, Leithäuser F, Schirmbeck R, Reimann J. IL-22-dependent attenuation of T cell-dependent (ConA) hepatitis in herpes virus entry mediator deficiency. *J Immunol* 2009; 182: 4521-4528 [PMID: 19342625 DOI: 10.4049/jimmunol.0802810]
- 27 Schumann K. The action of an oral rhinological agent on the nasal mucous membrane (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr* 1974; 116: 1089-1092 [PMID: 4135042 DOI: 10.4049/jimmunol.1400588]
- 28 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
- 29 蔡欣, 杨永昌, 王园园, 王金凤, 邹民吉, 徐涛, 刘深, 王嘉玺, 徐东刚. 人白介素22对刀豆蛋白A致小鼠急性肝损伤的保护作用. *医学研究杂志* 2009; 38: 27-30

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



3T3-L1细胞中FoxO1基因沉默对高分子量脂联素表达的影响

沈震, 刘旭东, 赵晓芳

背景资料

非酒精性脂肪性肝病中(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 高分子量脂联素作为唯一有益的细胞因子发挥重要作用。其表达和合成主要在脂肪细胞中进行, 且受分子伴侣二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)的调控。而又头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, FoxO1)在NAFLD脂代谢中起重要的作用。阐明FoxO1基因对高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素的作用, 可能对NAFLD及脂肪代谢紊乱性疾病的治疗有一定的理论意义。

沈震, 鄂东医疗集团市中医医院(市传染病医院)肝病科湖北省黄石市 435000

刘旭东, 赵晓芳, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科广西壮族自治区南宁市 530011

沈震, 副主任医师, 主要从事脂肪性肝脏疾病的临床与基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360596; 国家自然科学基金重点资助项目, No. 2014GXNSFDA118029; 广西八桂学者建设专项经费基金资助项目。

作者贡献分布: 此课题由刘旭东设计; 研究过程由沈震与赵晓芳完成; 研究数据分析由赵晓芳完成; 本论文写作由刘旭东与沈震完成。

通讯作者: 刘旭东, 副主任医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科。

lxdlhx@163.com
电话: 0771-2183081

收稿日期: 2016-10-06
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-07
在线出版日期: 2017-01-08

Silencing FoxO1 expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells

Zhen Shen, Xu-Dong Liu, Xiao-Fang Zhao

Zhen Shen, Division of Liver Disease, E-Dong Medical Group of Traditional Chinese Medicine Hospital (Infectious Disease Hospital), Huangshi 435000, Hubei Province, China

Xu-Dong Liu, Xiao-Fang Zhao, Division of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360596; Key Project of Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China, No. 2014GXNSFDA118029; Bagui Scholars Program Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region.

Correspondence to: Xu-Dong Liu, Associate Chief Physician, Division of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxdlhx@163.com

Received: 2016-10-06
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-07
Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To observe the effect of fork head box transcription factor O1 (FoxO1) gene silencing on the expression of disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) and high molecular weight (HMW) adiponectin.

METHODS

Lentiviral vector carrying short hairpin RNAs (shRNAs) targeting the FoxO1 gene was constructed, and the shRNA with the highest inhibition of FoxO1 expression (shRNA-FoxO1) in 3T3-L1 fat cells was selected by real-time quantitative PCR and Western blot and used for subsequent experiments. The expression of DsbA-L and HMW adiponectin in 3T3-L1 fat cells was determined by Western blot after infection with lentiviral vector carrying shRNA-FoxO1.

同行评议者

潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科; 张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

RESULTS

The lentiviral vector carrying the shRNA-FoxO1 had the most significant effect on the expression of FoxO1 in 3T3-L1 cells. The inhibition rate reached over 60%, and the relative expression levels of FoxO1 gene between the shRNA-FoxO1 and control groups were 0.37 ± 0.05 and 1.04 ± 0.04 , respectively ($P < 0.001$). Western blot analysis showed that compared with the control group, the expression of FoxO1 was significantly inhibited (1.02 ± 0.08 vs 0.38 ± 0.08 , $P < 0.001$), but the expression of DsbA-L and HMW adiponectin was significantly increased (0.28 ± 0.06 vs 0.53 ± 0.07 , $P = 0.009$; 0.05 ± 0.02 vs 0.11 ± 0.03 , $P = 0.043$) in the shRNA-FoxO1 group.

CONCLUSION

In 3T3-L1 cells, silencing FoxO1 gene promotes the expression of DsbA-L and HMW adiponectin.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short hairpin RNA; 3T3-L1; DsbA-L; HWM adiponectin

Shen Z, Liu XD, Zhao XF. Silencing FoxO1 expression promotes expression of high molecular weight adiponectin in 3T3-L1 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 56-63 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/56.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.56>

摘要

目的

观察其受抑制后对二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)和高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素表达的影响。

方法

利用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)构建慢病毒载体, 沉默3T3-L1细胞的叉头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, FoxO1)基因, 建立携带shRNA-FoxO1的慢病毒载体, 用qPCR和Western blot法从基因和蛋白水平筛选出最佳干扰效果的shRNA-FoxO1慢病毒载体。在后续实验中利用此FoxO1-shRNA慢病毒载体沉默3T3-L1 FoxO1基因, 通过Western blot检测DsbA-L、HMW脂联素的表达。

结果

在3T3-L1细胞中筛选出shRNA-1组对FoxO1基因的表达的沉默效果最佳, 抑制率达到60%以上(与对照组相比, 基因相对表达量 1.04 ± 0.04 vs 0.37 ± 0.05 , $P < 0.001$); 在后续实验选用shRNA-1干预3T3-L1细胞, 用Western blot检测, 并与对照组比较, 结果FoxO1蛋白表达显著减少(与GAPDH光密度比值分别是 1.02 ± 0.08 和 0.38 ± 0.08 , $P < 0.001$), 而DsbA-L和HMW表达明显增加(DsbA-L与GAPDH光密度比值分别是 0.28 ± 0.06 和 0.53 ± 0.07 , $P = 0.009$; HMW脂联素与GAPDH光密度比值分别是 0.05 ± 0.02 和 0.11 ± 0.03 , $P = 0.043$)。

结论

在3T3-L1细胞中, 沉默FoxO1基因后可促进DsbA-L和HMW脂联素的表达。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短发夹RNA; 3T3-L1; DsbA-L; 高分子量脂联素

核心提要: 脂联素是现在发现的体内对非酒精性脂肪性肝病唯一有益的细胞因子, 主要有脂肪细胞分泌合成。FoxO1是脂肪细胞中重要的信号分子, 作者发现, 利用短发夹RNA构建慢病毒载体, 沉默3T3-L1脂肪细胞的FoxO1后, 可促进二硫键A氧化还原酶样蛋白和高分子量脂联素的表达。

沈震, 刘旭东, 赵晓芳. 3T3-L1细胞中FoxO1基因沉默对高分子量脂联素表达的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 56-63 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/56.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.56>

0 引言

叉头状转录因子O1(fork head box transcription factor O1, FoxO1)属于Fox转录因子亚家族的重要成员, 具有调节细胞的氧化应激、增殖及凋亡等多种生理作用, 与生物体的生长发育、代谢及肿瘤形成均有关^[1]。FoxO1基因广泛表达于成人各个组织器官中, 在胚胎时期主要表达于肌肉组织, 成年后主要表达于脂肪组织。其在白色脂肪及褐色脂肪组织中含量最丰富, 在肝脏可促进脂肪酸合成, 并在脂肪细胞分

■ 研究前沿

NAFLD作为一种脂代谢异常的疾病, 发病率越来越高, 其可发展为肝硬化、肝癌等。寻求抑制疾病进展的治疗方法和基础研究成为一个热点。高分子量脂联素是对NAFLD有益的细胞因子, 围绕他进行的研究正日益深入。其中, 明确怎么促进他表达是亟待解决的研究问题。

■ 相关报道

Liu等发现脂肪特异的DsbA-L过表达促进了脂联素的多聚化,在糖尿病模型中对胰岛素抵抗有保护作用.该研究为大家以后在NAFLD中开展相关研究奠定了基础.

化和转录级联反应中发挥重要作用^[2].已有研究^[2,3]表明FoxO1基因与脂联素的表达关系密切.而高分子量(high molecular weight, HMW)脂联素的表达和合成主要在脂肪细胞中进行,且受分子伴侣二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)的调控.非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), HMW脂联素作为唯一有益的细胞因子发挥重要作用,且FoxO1在NAFLD脂代谢中起重要的作用.阐明FoxO1基因对HMW脂联素的作用,可能对NAFLD及脂肪代谢紊乱性疾病的治疗有一定的理论意义.

本实验采用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)慢病毒沉默FoxO1基因的表达,在3T3-L1细胞中观察了对DsbA-L和HMW脂联素表达水平的影响,为阐明FoxO1在NAFLD中的作用提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料及试剂:慢病毒载体质粒使用p113.7,购自美国Invitrogen公司;DH5α感受态细胞(9057),T4连接酶(2011),限制性内切酶Hpa I (1064)和Xho I (1094)均购自TAKARA公司,Lipofectamine 2000 Transfection Reagent(11668-019)购自美国Invitrogen公司,3T3-L1细胞购自南京科佰生物有限公司(3582F);胎牛血清FBS(C2027050)和DMEM(C12430-062)培养基购自美国invitrogen公司;Polybrene购自SIGMA公司(H9268);动物总RNA快速提取试剂盒购自上海捷瑞生物工程有限公司;qPCR试剂盒RealMasterMix购自TIANGEN公司;PrimeScript RT Master Mix购自TAKARA公司(RR036A);FoxO1抗体购自CST公司(2880S);GAPDH抗体购自BIOWORLD(AP0063);DsbA-L抗体购自美国Abcam公司(ab92819);HMW脂联素抗体购自美国Bioworld公司(bs-0471R);P-FoxO1购自CST公司(9461S);二抗Goat anti-Rabbit抗体购自联科公司(GAR0072),shRNA及引物等由Invitrogen公司合成.

1.1.2 主要使用的设备:超微量高精度分光光度计(Nanodrop ND-2000,美国Thermo公司);定量PCR仪(CFX Connect Real-Time System

96孔),配套使用的分析软件为BIO-RAD CFX Manager;酶标仪(SPECTRA max Plus 384, Molecular Devices公司);电泳系统(Mini-Proten Tetra System, Bio-RAD公司);凝胶成像仪(ChemiDoc XRS+ System, Bio-RAD公司).

1.2 方法

1.2.1 FoxO1-shRNA慢病毒载体构建:我们用p113.7慢病毒载体质粒构建FoxO1-shRNA慢病毒载体.根据FoxO1sequence设计shRNA,在3'端引入Xho I酶切位点,5'端引入Hpa I酶切位点,从invitrogen公司合成shRNA片段,合成序列如表1.分别用ddH₂O充分溶解合成的DNA片段至100 μmol/L.各取1 μL正反(F/R)向引物片段,加入至48 μL退火Buffer中,充分混匀,100 °C水浴5 min,自然冷却至室温.载体p113.7用限制性内切酶Xho I和Hpa I 37 °C酶切过夜,1%琼脂糖电泳,切取大片段,琼脂糖凝胶回收试剂盒回收骨架载体片段.质粒p113.7酶切回收片段与FOXO1-shRNA退火产物用T4DNA连接酶连接(根据试剂说明书操作),将连接产物转化DH5α感受态细胞接种在LB平板,分别挑取6个单菌落接种于含500 μL,100 μg/mL Ampicillin抗性的LB培养液中,250 r/min,37 °C恒温摇床培养4 h,进行PCR鉴定.PCR引物序列为:F:5'-TAGGCTTGGATTTCTATAAG-3',R:5'-GGAACCCTTAATATAACTTCGT-3'.挑取鉴定正确的阳性菌测序,测序引物为U6-S:5'-CAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGAC-3'.

1.2.2 FoxO1-shRNA慢病毒载体包装:培养293T细胞,待细胞生长至70%密度时即可开始转染.转染前1 h换成无血清培养基,取10 μg FoxO1-shRNA质粒及3种包装质粒各5 μg用500 μL无血清培养基稀释,充分混匀,制成DNA稀释液,再取50 μL Lipofectamine 2000加入到DNA稀释液中,充分混匀,室温静置15 min后将转染复合物逐滴加入到含有细胞和培养基的平皿中,轻柔混匀.将细胞置于含50 mL/L CO₂的37 °C培养箱中孵育4-6 h后换液.转染48 h后观察转染效率并拍照记录;收集病毒上清;离心去除细胞碎片及其他杂质;0.22 μm针式滤头过滤,得到的慢病毒液即可用于后续细胞感染.

1.2.3 3T3-L1细胞复苏、传代与铺板:取对数生长长期的3T3-L1细胞接种于10 cm培养皿中,置于

表 1 shRNA-FoxO1序列

名称	序列
NC-F	5'-TTTCTCCGAACGTGTCACGTTTCAAGAGAACGTGACACGTTCCGGAGAATTTTTTC-3'
NC-R	5'-TCGAGAAAAAATCTCCGAACGTGTCACGTTCTCTTGAACGTGACACGTTCCGGAGAAA-3'
FoxO1-shRNA-1-F	5'-TGACTTTGATAACTGGAGTATTCAAGAGATACTCCAGTTATCAAAGTCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-1-R	5'-TCGAGAAAAAAGACTTTGATAACTGGAGTATCTCTTGAATACTCCAGTTATCAAAGTCA-3'
FoxO1-shRNA-2-F	5'-TGCCCTGGGTCTCACAGCAATTCAGAGATTGCTGTGAGACCCAGGGCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-2-R	5'-TCGAGAAAAAAGCCCTGGGTCTCACAGCAATCTCTTGAATTGCTGTGAGACCCAGGGCA-3'
FoxO1-shRNA-3-F	5'-TGGAGAACCTTCTGGATAATTTCAAGAGAATTATCCAGAAGGTTCTCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-3-R	5'-TCGAGAAAAAAGGAGAACCTTCTGGATAATCTCTTGAATTATCCAGAAGGTTCTCCA-3'
FoxO1-shRNA-4-F	5'-TGAGGATTGAACAGTATAATTCAGAGATTATACTGGTTCAATCCTCTTTTTTC-3'
FoxO1-shRNA-4-R	5'-TCGAGAAAAAAGAGGATTGAACAGTATAATCTCTTGAATTATACTGGTTCAATCCTCA-3'

■ 创新亮点

本文发现了在脂肪细胞中沉默FoxO1, 可促进高分子量脂联素的表达。这可能是一个较新的发现, 对于在脂肪细胞中建立二者的联系有重要意义。

表 2 基因名称与引物序列

基因名称	引物序列
<i>Mus Actin</i>	上游引物: GGCTGTATCCCCTCCATCG
<i>Mus Actin</i>	下游引物: CAGTTGGTAACAATGCCATGT
<i>Mus FoxO1</i>	上游引物: CTCATACCAAGGCCATCGAG
<i>Mus FoxO1</i>	下游引物: CCATGGACGCAGCTCTTCTC

培养箱37 °C、50 mL/L CO₂培养箱内培养; 待细胞生长成均匀单层细胞并达90%汇集度时传代, 于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱内继续培养, 待细胞重新生长至一定密度时进行计数。计数后, 调整细胞密度按2×10⁵ cell/孔细胞接种于6孔板中, 置于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱内培养24 h。

1.2.4 实验分组: 为筛选出最佳FoxO1沉默效果的shRNA, 实验分为CK(空白3T3-L1细胞组)、NC(3T3-L1感染干扰病毒对照组)、shRNA-1(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-1组)、shRNA-2(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-2组)、shRNA-3(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-3组)、shRNA-4(3T3-L1感染干扰病毒FoxO1-shRNA-4组)。

1.2.5 FoxO1-shRNA慢病毒感染3T3-L1细胞: DMEM完全培养基+终浓度8 μg/ml Polybrene进行病毒感染前换液, 换液后按NC组、shRNA-1组、shRNA-2组、shRNA-3组、shRNA-4组每孔各自加入500 μL病毒上清液, 轻柔混匀, CK组不做处理, 再将全部细胞置于含50 mL/L CO₂的37 °C培养箱中继续孵育24 h后换液, 48 h后拍照记录。

1.2.6 qPCR筛选FoxO1-shRNA感染3T3-L1后FoxO1基因的表达: TRIzol法提取3T3-L1细胞总RNA, 详细操作严格按照说明书进行。通过

Nanodrop ND-2000鉴定RNA的浓度及纯度。按RNA 1 μg, 5×PrimeScript RT Master Mix 4 μL, RNase-free H₂O 15 μL配置后混匀, 37 °C干浴15 min; 85 °C干浴5 s终止反应; cDNA置于-20 °C保存。引物序列采用Primer 5.0软件设计(表2), 按顺序加入96孔PCR板中, 设置污染质控、阴性对照。qPCR反应体系包括: 2×SuperReal PreMix Plus 10 μL、Forward Primer(10 μmol/L)0.5 μL、Reverse Primer(10 μmol/L)0.5 μL、RNase-free H₂O 4 μL、cDNA模板5 μL。反应条件: 95 °C预变性15 min; 95 °C 10 s, 60 °C 35 s, 40个循环。CFX Connect Real-Time System进行定量PCR。采用ΔΔCt计算各组基因相对表达量。

1.2.7 Western blot筛选FoxO1-shRNA感染3T3-L1后FoxO1蛋白的表达: 3T3-L1细胞感染48 h后提取细胞总蛋白, BCA法蛋白定量, 根据标准曲线计算样品的蛋白浓度。取300 μg蛋白进行10%SDS-PAGE凝胶电泳, 电泳结束后转移蛋白至PVDF膜, 将PVDF膜浸入含5%脱脂奶粉的封闭液中, 置摇床上缓慢摇动, 室温封闭过夜后加入一抗, 室温孵育2 h; 浸于1×TBST缓冲液中, 于摇床上洗涤3次后加入二抗, 于室温摇床上孵育1 h; 将PVDF膜浸于1×TBST缓冲液中, 于摇床上洗涤3次后置于保鲜

应用要点

FoxO1信号通路与DsbA-L和HMW脂联素的表达调节均有关, 这可能为今后治疗NAFLD及脂肪代谢障碍相关疾病的奠定部分理论基础。

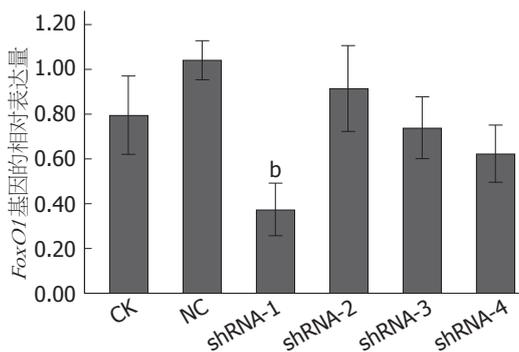


图1 不同组别FoxO1基因表达柱状图. ^b*P*<0.01 vs NC对照组.

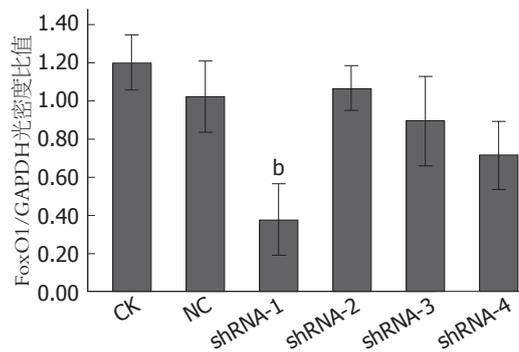


图3 各组FoxO1/GAPDH光密度比值柱状图. ^b*P*<0.01 vs NC对照组.

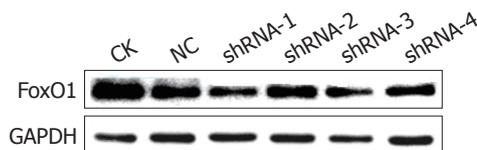


图2 Western bolt检测各组FoxO1蛋白表达情况.

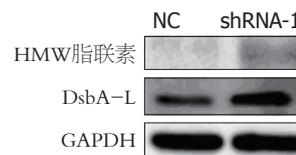


图4 shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达的影响.

膜上, 取适量ECL试剂盒中等体积的A液和B液混合, 混匀后加在膜的表面, 移入ChemiDoc XRS+System凝胶成像分析仪中, 化学光敏模式曝光显影. QUANTITY One4.5.0分析软件定量分析各组FoxO1及内参蛋白GAPDH的OD值, 以相对积分光密度OD值进行比较, 每组实验重复3次.

1.2.8 Western blot检测FoxO1-shRNA感染3T3-L1后DsbA-L、HMW脂联素的表达: 根据筛选出最佳的FoxO1-shRNA慢病毒, 感染3T3-L1细胞, Western blot检测3T3-L1 细胞中DsbA-L和HMW脂联素的表达情况. 具体操作同前一步骤.

统计学处理 用SPSS13.0进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 组间差异用*t*检验分析, *P*<0.05认为有统计学差异.

2 结果

2.1 qPCR检测各组FoxO1基因表达情况 CK、NC、shRNA-1、shRNA-2、shRNA-3和shRNA-4组基因的相对表达量分别为0.79±0.07、1.04±0.04、0.37±0.05、0.92±0.08、0.74±0.06和0.62±0.05. shRNA-1组的FoxO1基因的相对表达量较其他各组明显降低, 对FoxO1基因的抑制超过60%, 与其他各组相比均*P*<0.001(图1).

2.2 Western blot法检测各组FoxO1蛋白表达情况 CK、NC、shRNA-1、shRNA-2、shRNA-3和

shRNA-4组与GAPDH的光密度比值分别是1.20±0.06、1.02±0.08、0.38±0.08、1.07±0.05、0.90±0.09和0.72±0.07, 其中shRNA-1与其余各组相比, 均*P*<0.01, 其敲低效率可达到60%以上, 故选择shRNA-1完成后续实验(图2, 3).

2.3 shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达的影响 DsbA-L和HMW脂联素是已知的受FoxO1调控的下游基因, 本实验通过检测sh-FoxO1对DsbA-L和HMW表达活性的影响, 来确定shRNA-FoxO1的生物学活性. 参照前面实验的结果, 加入shRNA-1病毒液48 h后, 裂解细胞, 取上清检测DsbA-L和HMW脂联素的活性. 结果与NC组比较, DsbA-L和HMW的表达水平明显升高, DsbA-L/GAPDH光密度比值, NC与shRNA-1组分别是0.28±0.06和0.53±0.07(*P*=0.009), HMW脂联素/GAPDH光密度比值, NC与shRNA-1组分别是0.11±0.03、0.05±0.02(*P*=0.043)(图4, 5).

3 讨论

随着生活水平不断提高, 我国NAFLD的发病率呈逐年上升的趋势. 研究^[4-6]表明, NAFLD患者极易发生高脂血症、糖尿病、高血压、冠心病、脑卒中等, 严重威胁到人民的身体健康. 然而, NAFLD的发病机制至今仍未完全阐明.

脂联素作为脂肪组织分泌的一种主要脂肪因子, 与非酒精性脂肪肝的发病有很重要的

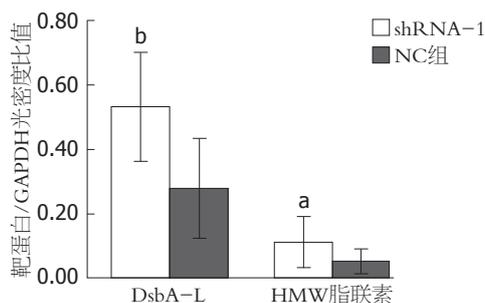


图5 shRNA-FoxO1对DsbA-L和HMW脂联素表达光密度比值柱状图。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs NC组。

关系。其通过在肝脏和肌肉细胞中激活AMPK通路和以及激活PPAR α 抑制肝脏脂肪合成, 增加脂肪酸氧化分解^[7,8], 并且其主要抑制炎症因子TNF- α 减轻肝脏炎症^[9,10], 还可通过抑制Kupffer细胞而减少肝星状细胞活化, 改善肝纤维化^[11-14]。脂联素在血液循环中至少以3种复合物的形式存在, 包括三聚物、六聚物和包含18-36个单体的HMW形式^[15]。研究^[16]表明, 发挥脂联素生物学作用并不在于总的脂联素水平, 而在于HMW形式所占总脂联素的比例多少。脂联素的多聚化与DsbA-L关系又是密切相关的。DsbA-L是近年来发现的一个新的伴侣分子, 在不同的组织中均有所表达, 如肝脏、肾脏、胰腺、心脏, 但是在脂肪组织中表达量最高(脂联素也从这里被合成和分泌)^[17]。在3T3-L1脂肪细胞中, 用RNAi抑制DsbA-L后, 不仅减少了脂联素的分泌, 也减少了脂联素, 特别是HMW脂联素在细胞内的表达; 而用腺病毒载体过表达DsbA-L后增加了脂联素的细胞内水平和他的分泌, 这说明了在脂肪细胞中DsbA-L是一个脂联素复合物生成和分泌的重要组件^[18]。

FoxO1属于Fox转录因子家族, 是胰岛素信号通路磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路的下游因子。FoxO1广泛表达于胰岛素作用的靶器官(如胰腺、肝脏、骨骼肌、脂肪组织), 并且通过其乙酰化水平的不同发挥不同的能量调节作用^[19,20]。

FoxO1不仅能够抑制前脂肪细胞系的分化^[21], 同时还能够上调脂肪细胞中抵抗素的基因表达从而抑制脂肪细胞的分化成熟^[22]。沉默信息调节因子1(SIRT1)和沉默信息调节因子2(SIRT2)这2种NAD依赖的去乙酰化酶, 可将FoxO1去乙酰化并促进其从细胞核内转运到

细胞质失去其生物活性, 即为P-FoxO1, 这一过程会调节一些细胞因子的表达水平^[23,24], 从而影响脂肪细胞的分化。HMW脂联素是体内对NAFLD唯一有益的细胞因子, 但并不知道其表达是否与FoxO1有关。理清FoxO1和脂联素的关系, 是明确FoxO1作用机制的一个重要方向, 同时也为研究治疗NAFLD及相关代谢性疾病提供帮助。

本实验采用的shRNA是根据siRNA靶序列, 构建了的靶向FoxO1的siRNA慢病毒载体, 其转录产物可在细胞内形成一个具有反向重复序列的茎环结构的发夹样RNA, 该RNA随后被加工成siRNA, 可通过降解FoxO1的mRNA阻断FoxO1基因表达的目的, 其干扰效果等同于siRNA, 而且能够解决siRNA干扰时间短的缺点。最终qPCR及Western blot法证实, 实验中所选取的4条shRNA均能有效抑制FoxO1基因的表达, 最好的一条抑制率达到60%以上。

已有研究^[25]表明, 用Akt特异性阻断剂AKTi VIII来处理3T3-L1细胞后, 可同时阻断Akt和FoxO1的磷酸化, 并同时伴随着DsbA-L和脂联素表达的增加。从而说明Akt/FoxO1信号通路与DsbA-L和脂联素的表达调节均有关。本实验进一步证明, 在3T3-L1脂肪细胞中采用shRNA直接沉默FoxO1基因, 结果导致FoxO1表达的减少, 同时伴随着DsbA-L和HMW脂联素表达的增加, 由此证明了FoxO1信号通路与DsbA-L和HMW脂联素的表达调节均有关, 这可能为今后治疗NAFLD及脂肪代谢障碍相关疾病的奠定部分理论基础。

4 参考文献

- Daitoku H, Fukamizu A. FOXO transcription factors in the regulatory networks of longevity. *J Biochem* 2007; 141: 769-774 [PMID: 17569704 DOI: 10.1093/jb/mvm104]
- Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs WH, Arden KC, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell* 2003; 4: 119-129 [PMID: 12530968]
- Nakae J, Cao Y, Oki M, Orba Y, Sawa H, Kiyonari H, Iskandar K, Suga K, Lombes M, Hayashi Y. Forkhead transcription factor FoxO1 in adipose tissue regulates energy storage and expenditure. *Diabetes* 2008; 57: 563-576 [PMID: 18162510 DOI: 10.2337/db07-0698]
- Süsleyici-Duman B, Zengin K, Kayhan FE, Koldemir M, Dağistanlı FK, Çağatay P, Öztürk M, Taşkın M. FTO mRNA expression in extremely obese and type 2 diabetic human omental and subcutaneous adipose tissues. *Obes Surg* 2011;

同行评价

文章题目清晰, 说明了研究的主要问题。文笔简练、引言详实、实验方法先进、对照设计合理、统计方法恰当、结果可靠, 讨论条理清晰, 具有一定的科学性。参考文献引用较新, 恰当并充分。

- 21: 1766-1773 [PMID: 21598006 DOI: 10.1007/s11695-011-0446-6]
- 5 Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, Farzadfar F, Stevens GA, Lim SS, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5 4 million participants. *Lancet* 2011; 377: 568-577 [PMID: 21295844 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62036-3]
 - 6 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
 - 7 Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55-68 [PMID: 17618856 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.003]
 - 8 You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005; 42: 568-577 [PMID: 16108051 DOI: 10.1002/hep.20821]
 - 9 Zhou M, Xu A, Tam PK, Lam KS, Chan L, Hoo RL, Liu J, Chow KH, Wang Y. Mitochondrial dysfunction contributes to the increased vulnerabilities of adiponectin knockout mice to liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 1087-1096 [PMID: 18698578 DOI: 10.1002/hep.22444]
 - 10 Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Adiponectin normalizes LPS-stimulated TNF-alpha production by rat Kupffer cells after chronic ethanol feeding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G998-1007 [PMID: 16410364 DOI: 10.1152/ajpgi.00553.2005]
 - 11 Park PH, Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Regulation of Kupffer cell activity during chronic ethanol exposure: role of adiponectin. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S30-S33 [PMID: 16958668 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04580.x]
 - 12 Abenavoli L, Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 134-140 [PMID: 25514909]
 - 13 Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD, Panda SK, Khanal S, Acharya SK. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res* 2012; 136: 229-236 [PMID: 22960889]
 - 14 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421 [PMID: 18081738 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x]
 - 15 Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085 [PMID: 12496257 DOI: 10.1074/jbc.M207198200]
 - 16 Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363 [PMID: 12878598 DOI: 10.1074/jbc.M300365200]
 - 17 Ladner JE, Parsons JF, Rife CL, Gilliland GL, Armstrong RN. Parallel evolutionary pathways for glutathione transferases: structure and mechanism of the mitochondrial class kappa enzyme rGSTK1-1. *Biochemistry* 2004; 43: 352-361 [PMID: 14717589 DOI: 10.1021/bi035832z]
 - 18 Liu M, Xiang R, Wilk SA, Zhang N, Sloane LB, Azarnoush K, Zhou L, Chen H, Xiang G, Walter CA, Austad SN, Musi N, DeFronzo RA, Asmis R, Scherer PE, Dong LQ, Liu F. Fat-specific DsbA-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2012; 61: 2776-2786 [PMID: 22807031 DOI: 10.2337/db12-0169]
 - 19 Zhou X, Zeng XY, Wang H, Li S, Jo E, Xue CC, Tan M, Molero JC, Ye JM. Hepatic FoxO1 acetylation is involved in oleanolic acid-induced memory of glycemic control: novel findings from Study 2. *PLoS One* 2014; 9: e107231 [PMID: 25222566 DOI: 10.1371/journal.pone.0107231]
 - 20 Susanti VY, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee YS, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim HJ, Kobayashi M, Kitamura T. Sirt1 rescues the obesity induced by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 2115-2119 [PMID: 25044690 DOI: 10.1002/oby.20838]
 - 21 Pang WJ, Yu TY, Bai L, Yang YJ, Yang GS. Tissue expression of porcine FoxO1 and its negative regulation during primary preadipocyte differentiation. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 165-176 [PMID: 18293098 DOI: 10.1007/s11033-007-9163-6]
 - 22 Liu CW, Yang SY, Lin CK, Liu HS, Ho LT, Wu LY, Lee MJ, Ku HC, Chang HH, Huang RN, Kao YH. The forkhead transcription factor FOXO1 stimulates the expression of the adipocyte resistin gene. *Gen Comp Endocrinol* 2014; 196: 41-51 [PMID: 24291305 DOI: 10.1016/j.ygcen.2013.11.018]
 - 23 Jing E, Gesta S, Kahn CR. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation. *Cell Metab* 2007; 6: 105-114 [PMID: 17681146 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.07.003]
 - 24 Liu X, Liu G, Tan X, Zhao H, Cheng H, Wan F, Wu N, Song E. Gene expression profiling of SIRT1, FoxO1, and PPARγ in backfat tissues and subcutaneous adipocytes of Lulu bulls. *Meat Sci* 2014; 96: 704-711 [PMID: 24200561 DOI: 10.1016/

j.meatsci.2013.09.019]
25 Wang A, Liu M, Liu X, Dong LQ, Glickman RD, Slaga TJ, Zhou Z, Liu F. Up-regulation of adiponectin by resveratrol: the essential roles

of the Akt/FOXO1 and AMP-activated protein kinase signaling pathways and DsbA-L. *J Biol Chem* 2011; 286: 60-66 [PMID: 20980258 DOI: 10.1074/jbc.M110.188144]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析

马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣震, 黎军宏, 张因彪, 郑韦平

背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球所有癌症死亡率位列第3位, 广西壮族自治区是中国HCC患病率及死亡率较高的地区, 其病因与发病机制尚不明确, 目前认为乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒、饮酒、黄曲霉素、环境因素与HCC密切相关。此外, 遗传因素和HCC易感性之间有密切的关系, 寻找广西人群HCC相关的遗传位点对当地肝癌的防治具有重要意义。

马晓聪, 张因彪, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530001

郑景辉, 唐友明, 广西中医药大学附属瑞康医院 广西壮族自治区南宁市 530011

荣震, 黎军宏, 郑韦平, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530023

马晓聪, 医师, 主要从事循证中医药的相关研究。

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻-1598013-5.

作者贡献分布: 此课题由唐友明与郑景辉设计; 研究过程及数据分析由荣震、马晓聪、黎军宏、张因彪及郑韦平操作完成; 本论文写作由马晓聪完成; 唐友明审校。

通讯作者: 唐友明, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。
tang530011@163.com
电话: 0771-2188088

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-10-25
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-08

Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Rui Kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zhen Rong, Jun-Hong Li, Wei-Ping Zheng, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Science Research and Technology Development Program of Guangxi, No. 1598013-5.

Correspondence to: You-Ming Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Rui Kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tang530011@163.com

Received: 2016-08-30

Revised: 2016-10-25

Accepted: 2016-11-14

Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To systematically evaluate the association between the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) rs1800469 (C-509T) polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations.

METHODS

An electronic search of PubMed, EMBASE, CNKI, Weipu, and Wanfang database for relevant articles was conducted. The difference of TGF-β1 rs1800469 (C-509T) genotypes (T vs C, TT vs CC, TC vs CC, TT+TC vs CC, and TT vs TC+CC) between cases and controls was analyzed through meta-analysis.

Association between TGF-β1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese Guangxi populations: A meta-analysis

Xiao-Cong Ma, Jing-Hui Zheng, You-Ming Tang, Zhen Rong, Jun-Hong Li, Yin-Biao Zhang, Wei-Ping Zheng

Xiao-Cong Ma, Yin-Biao Zhang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

同行评议者

丁惠国, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

RESULTS

A total of six studies involving 2202 cases and 2382 controls were finally included. There was evidence of association between TGF-β1 rs1800469 (C-509T) polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in Guangxi populations (TC vs CC: OR = 1.18; 95% CI: 1.03-1.36, $P = 0.02$).

CONCLUSION

Our meta-analysis suggested that the TGF-β1 rs1800469 (C-509T) polymorphism is more likely to be associated with hepatocellular carcinoma risk in Guangxi populations, and TGF-β1 rs1800469 (C-509T) TC genotype increases the susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi populations.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Transforming growth factor-β1; Polymorphism; Guangxi Chinese population; Meta-analysis

Ma XC, Zheng JH, Tang YM, Rong Z, Li JH, Zhang YB, Zheng WP. Association between TGF-β1 rs1800469 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in Guangxi Chinese populations: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 64-70 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/64.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.64>

摘要

目的

系统评价广西人群转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1) rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间的关系。

方法

全面检索PubMed、EMBASE、CNKI、VIP及万方数据库, 搜集关于广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性相关性的研究。对TGF-β1 rs1800469(C-509T)各基因型比较模型(T vs C、TT vs CC、TC vs CC、TT+TC vs CC、TT vs TC+CC)在病例组及对照组的分布情况进行定量综合分析。

结果

共纳入6篇文献, 共有2202例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者和2382例健康对照。Meta分析结果显示, 广西人群

TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间具有相关性(TC vs CC: OR = 1.18; 95%CI: 1.03-1.36, $P = 0.02$)。

结论

广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌易感性之间具有相关性, 基因型TC增加广西人群罹患HCC的风险。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 转化生长因子β1; 基因多态性; 广西人群; Meta分析

核心提要: 目前, 有多项研究报道了广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的关系, 但是他们的研究结果不相一致, 本研究旨在采用Meta分析的方法对相关文献进行系统评价, 以明确广西人群TGF-β1 rs1800469多态性与肝癌易感性的关系。

马晓聪, 郑景辉, 唐友明, 荣震, 黎军宏, 张因彪, 郑韦平. 广西人群TGF-β1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 64-70 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/64.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.64>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球所有癌症发病率中位居第6位同时死亡率位列第3位, 且全球HCC的发病率仍在增加^[1-3]。乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒、饮酒、黄曲霉素、地理分布、环境风险和某些遗传基因等几个重要的危险因素已被证实为HCC的高发因素^[4,5]。遗传和HCC之间的关联已被证实为HCC的分子发病机制。一些基因的突变已被证明增加HCC患病的风险, 如COX-2、LAPTM4B、ERCC1、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)^[6-9]。TGF-β是一种多功能细胞因子, 其作用包括多种细胞正常生长的调控、血管生成的调控、免疫抑制及肿瘤的发展, TGF-β家族由三种亚型构成TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3^[10,11]。TGF-β1基因位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子。目前, 已发现该基因有十多个突变点, 与疾病密切相关的有7个, rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点。TGF-β1参与慢性肝病的炎症变化、纤维化、

■研究前沿

转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)基因作为TGF-β家族的一种亚型, 位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子。目前, 已发现该基因有7个突变点与疾病密切相关, rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点被报道和癌症的易感性有关, 其中包括HCC, 有关广西人群不同研究的结果尚存在差异。

■相关报道

张慧、李敏惠和谭晶等对TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与癌症的关系曾进行Meta分析, 但大部分是针对胃癌、结直肠癌、IgA肾病等, 针对HCC高发地区的较少。

创新盘点

目前关于广西壮族自治区肝癌高发地区TGF-β1 rs1800469(C-509T)多态性与HCC易感性的单个研究结果不尽一致,且相关Meta分析鲜有报道,且存在纳入文献较少,纳入基因不全面的缺点.本文广泛搜集相关文献,更加全面准确的评价广西壮族自治区人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)多态性与HCC的易感性之间的关系.

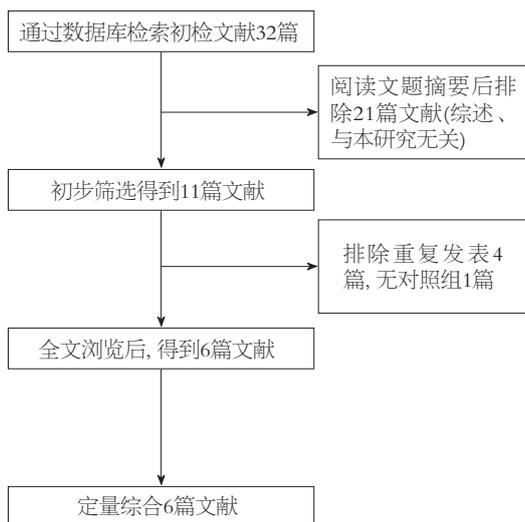


图1 文献筛选流程.

肝硬化及HCC等各个环节的调控^[12]. 广西壮族自治区是中国HCC患病率及死亡率较高的自治区之一^[13]. 近年来,大量研究^[14-19]报道广西壮族自治区TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的关系,但是研究结果不相一致. 张慧^[20]、李敏惠等^[21]和谭静等^[22]对TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与癌症的关系曾进行Meta分析,但大部分是针对胃癌、结直肠癌、IgA肾病等,针对HCC高发地区的较少. 因此,本研究采用Meta分析的方法对目前相关研究进行合并分析,以期得到广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间更为可靠的结论.

1 材料和方法

1.1 材料 以“广西”、“肝癌”、“TGF-β1”、“rs1800469”、“C-509T”、“多态性”等为关键词检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库;以“guang xi”、“hepatocellular cancer”、“liver cancer”、“hepatoma”、“TGF-β1”、“rs1800469”、“C-509T”、“mutation”、“polymorphism”等为关键词检索PubMed、EMASE等数据库,所有文献检索从各数据库建库到2016-7-30.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入: (1)文献探讨了广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的关系; (2)研究对象为人类的临床对照研究; (3)文献中数据完整,能够完整提取病例组与对照组TGF-β1 rs1800469(C-509T)

各基因型的分布频数,可供计算比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI).

1.2.2 排除标准: (1)文献未探讨TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性之间的关联; (2)综述、摘要、其他类似Meta分析; (3)非病例对照研究; (4)文献数据不能完整; (5)对于重复发表、不同数据库重复收录情况,选用近期发表和数据完整的文献.

1.2.3 数据资料提取: 由两位评价员独立对文献数据资料提取,意见不一致由第3位评价员协助解决. 资料提取内容包括: 纳入文献第一作者、文献发表年份、各文献病例组和对照组的样本量、各病例组和对照组的基因型分布频数及对照组Hardy-Weinberg平衡检验值.

统计学处理 采用StataSE12.0进行发表偏倚性评估. 首先对各纳入研究中对照组基因型分布进行H-W遗传平衡检验,计算各组的 χ^2 值,以 $P < 0.05$ 为不符合H-W遗传平衡^[23];采用Q检验和I²检验评估各项研究之间的异质性^[24],若 $PQ > 0.10$ 且 $I^2 < 50%$,表明各项研究之间不存在异质性,用固定效应模型进行数据合并分析^[25];反之则使用随机效应模型^[26]; Meta分析结果的敏感性分析采用依次剔除单个研究,重新合并效应量,再判断结果的可靠性;发表偏倚性采用Begg检验、Egger检验量化检测,若 $P < 0.05$ 为存在发表偏倚性^[27,28];采用RevMan5.2对资料进行定量综合分析并绘制森林图,定量合成各项研究的OR及95%CI,并对合并OR值进行Z检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 初检文献共计32篇,其中中国知网14篇、万方数据库7篇、维普数据库0篇、PubMed数据库6篇、EMBASE数据库4篇. 经过查阅摘要及全文后,初步纳入文献11篇,对文献进一步阅读,排除中英文重复发表2篇,无对照组1篇,与作者硕士论文重复2篇,共计纳入研究6篇^[14-19],其中中文文献4篇,外文文献2篇,包括2202例HCC患者和2382例对照者. 文献筛选流程如图1,纳入研究的基本特征如表1.

2.2 Meta分析结果 本研究分析了T vs C、TT vs CC、TC vs CC、TT+TC vs CC、TT vs TC+CC等基因模型与广西人群HCC易感性

表 1 纳入文献基本特征 (n)

纳入研究	样本量(病例组/对照组)	病例组					对照组					HWE(P值)
		TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	
Wan等 ^[14] 2015	214/214	101	88	25	290	138	72	97	45	241	187	0.249
Yang等 ^[15] 2012	772/852	109	360	303	578	966	118	384	350	620	1084	0.440
杨艳等 ^[16] 2011	608/612	87	285	236	459	757	84	277	251	445	779	0.587
秦佳宁 ^[17] 2009	392/475	147	197	48	491	293	201	213	61	615	335	0.697
覃玲等 ^[18] 2012	114/114	54	49	11	157	71	51	45	18	147	81	0.139
韦忠恒等 ^[19] 2012	102/102	26	57	19	109	95	16	53	41	85	135	0.865

应用要点

本研究采用Meta分析的方法综合评价广西壮族自
治区人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)
多态性与HCC易
感性,发现TGF-β1
rs1800469(C-509T)
基因多态性与肝
癌易感性之间具
有相关性,基因型
TC增加广西人群
罹患HCC的风险。

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因. HWE: Hardy-Weinberg平衡检验.

表 2 TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性Meta分析结果 (n = 6)

基因模型	合并模型	OR(95%CI)	P值(Z检验)
T vs C	随机效应模型	1.18(0.98-1.42)	0.07
TT vs CC	随机效应模型	1.43(1.01-2.02)	0.05
TC vs CC	固定效应模型	1.18(1.03-1.36)	0.02
TT+TC vs CC	随机效应模型	1.47(1.04-2.09)	0.17
TT vs TC+CC	随机效应模型	1.12(0.86-1.46)	0.41

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因.

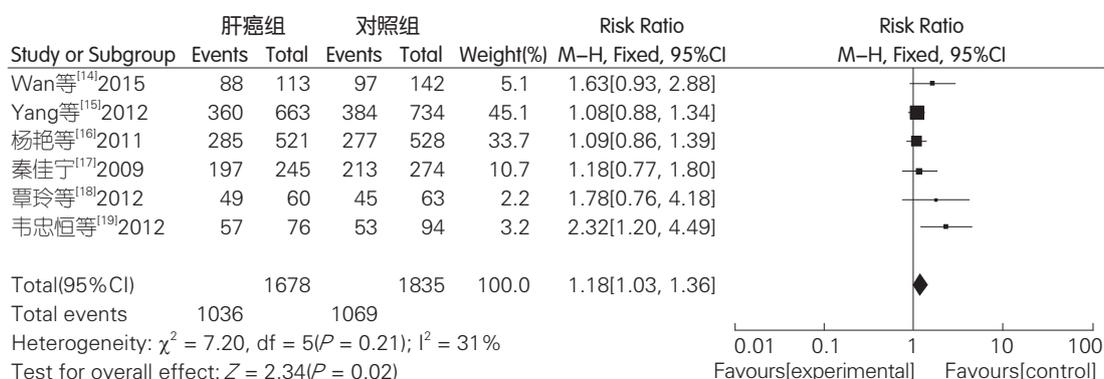


图 2 TC vs CC的Meta分析森林图. TT: TT(纯合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型.

的关系,分析结果所示: TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与广西人群HCC易感性具有相关性(TC vs CC: OR = 1.18; 95%CI: 1.03-1.36, $P = 0.02$)(表2, 图2).

2.3 敏感性分析 为评估研究结果的可靠性,对本次Meta分析进行敏感性分析,结果发现本次Meta分析结果不稳定:在TC vs CC的比较模型中, Wan等^[14]、韦忠恒等^[19]的研究对合并效应量有影响,依次剔除Wan等^[14]、韦忠恒等^[19]的研究后,合并OR值由1.18(95%CI: 1.03-1.36, $P = 0.02$)分别变为1.16(95%CI: 1.00-1.33, $P =$

0.05)、1.14(95%CI: 0.99-1.32, $P = 0.07$);在T vs C的比较模型中,秦佳宁^[17]的研究对合并效应量有影响,剔除秦佳宁^[17]的研究后,合并OR值由1.18(95%CI: 0.98-1.42, $P = 0.07$)变为1.26(95%CI: 1.12-1.56, $P = 0.03$);在TT vs CC的比较模型中,秦佳宁^[17]的研究对合并效应量有影响,剔除秦佳宁^[17]的研究后,合并OR值由1.43(95%CI: 1.01-2.02, $P = 0.05$)变为1.60(95%CI: 1.06-2.42, $P = 0.03$);而在TT+TC vs CC的比较模型中,杨艳等^[16]的研究对合并效应量有影响,剔除杨艳^[16]的研究后,合并

■ 名词解释

TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与肝癌: 目前认为TGF-β1基因位于19q13.2上, 由7个外显子和6个内含子。目前, 已发现该基因有十多个突变点, 与疾病密切相关。其中rs1800469(C-509T)作为其中一个重要突变点, 该位点-C/T基因型被报道与HCC的易感性相关联。

表 3 Begg漏斗图及Egger线性回归偏倚性检测结果 (n = 6)

基因模型	Begg	Egger
T vs C	0.452	0.077
TT vs CC	0.707	0.056
TC vs CC	0.060	0.005
TT+TC vs CC	0.091	0.127
TT vs TC+CC	1.000	0.672

TT: TT(纯合子)基因型; TC: TC(杂合子)基因型; CC: CC(纯合子)基因型; T: T等位基因; C: C等位基因。

OR值由1.28(95%CI: 0.90-1.83, P = 0.17)变为1.47(95%CI: 1.04-2.09, P = 0.03)。

2.4 发表偏倚性分析 为评估纳入文献发表的偏倚性, 本研究采用Begg漏斗图及Egger线性回归分析(未将图形纳入本研究中)(表3), 结果表明在TC vs CC的比较模型中, 其Egger线性回归P<0.05, 表明纳入文献存在一定的偏倚性, 其余比较模型Begg漏斗图及Egger线性回归分析均P>0.05。

3 讨论

HCC的发生涉及多种因素、多环节的复杂病理过程, 其中部分细胞因子在肝癌的发病中发挥重要作用^[29]。TGF-β1作为细胞生长、分化的重要调控细胞因子, 他的异常表达与大量实体肿瘤如HCC、肺癌、结肠癌等相关^[30-33]。而rs1800469(C-509T)作为TGF-β1基因一个重要突变点与HCC的发病也有密切相关, Qi等^[34]对中国汉族人群TGF-β1基因与HCC的研究中表明, 对于rs1800469(C-509T)这一突变点而言, 与携带TT基因型的人群比较, 携带CC基因型的人群有较高的患HCC趋势。

近年来多项研究报道了广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间的相关性。Wan等^[14]、韦忠恒等^[19]通过对HCC患者和健康对照人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)位点基因多态性, 结果表明TGF-β1 rs1800469(C-509T)位点增加HCC的患病风险。而秦佳宁等^[17]、杨艳等^[16]研究发现, TGF-β1基因rs1800469(C-509T)位点多态性与患HCC风险无明显关联性。因此本研究采用Meta分析方法定量综合分析, 以期得到更为可靠的结论。

本研究分析了广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC的易感

性, 共纳入6篇文献, 其中4篇中文, 2篇外文, 包括2202例HCC患者和2382例对照者。Meta分析结果显示, 携带TC基因型患HCC的危险性是携带CC基因型的1.18倍(OR = 1.18, 95%CI: 1.03-1.36, P = 0.02)。Meta分析结果表明, 广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC的发病具有相关性, 携带TC基因型患HCC的风险较高, 提示可将TGF-β1 rs1800469(C-509T)作为HCC易感基因位点, 可以作为HCC的早期诊断的参考。

本次Meta分析尚存在一定的不足, 首先在进行基因模型比较时, 存在一定的异质性, 而在敏感性分析时发现, 部分基因模型比较中合并OR值不稳定, 在一定程度上影响了本研究结果的可靠性; 其次, 由于广西人群癌症的高发病率, 而且广西以壮族聚居人群为多, 本研究纳入的文献多是关于广西人群的研究, 纳入文献中没有对民族进行限定, 由于不同民族具有不同的遗传背景, 这在一定程度上对本研究结果造成局限性; 再次, 本研究纳入文献数量及样本含量均较少; 最后, 本研究未考虑的基因与基因以及基因与环境的交互作用的影响。

总之, 本研究发现TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC易感性之间具有相关性, 由于目前存在的局限性, 仍需要开展大量的、多中心的、同质性较好的病例对照研究, 将大量的研究结果纳入Meta分析中, 对广西人群TGF-β1 rs1800469(C-509T)基因多态性与HCC发病风险做出更加合理、可靠的结论。

4 参考文献

1 Kirk GD, Bah E, Montesano R. Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2070-2082 [PMID: 16679307 DOI: 10.1093/carcin/bgl060]

2 Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009; 286: 9-14 [PMID: 19091458 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.040]

3 Villanueva A, Fornis X, Llovet JM. Molecular epidemiology in HCV-related hepatocellular carcinoma: first steps. *J Hepatol* 2012; 57: 213-214 [PMID: 22282033 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.002]

4 Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 118-125 [PMID: 15244512]

5 Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 2007; 26: 2166-2176 [PMID: 17401425 DOI: 10.1038/sj.onc.1210279]

6 He JH, Li YM, Zhang QB, Ren ZJ, Li X, Zhou WC, Zhang H, Meng WB, He WT. Cyclooxygenase-2 promoter polymorphism -899G/C is associated with hepatitis B-related liver cancer in a Chinese population of Gansu province. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 4193-4197 [PMID: 22340386]

7 Wang S, Zhang QY, Zhou RL. Relationship between LAPT4B gene polymorphism and susceptibility of primary liver cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1864-1869 [PMID: 22156622 DOI: 10.1093/annonc/mdr538]

8 Hu ZJ, Xue JF, Zhang XY, Shi XS, Zhou H. [Relationship between genetic polymorphism of ERCC1 and susceptibility to liver cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 1288-1291 [PMID: 21176695]

9 万裴琦, 李仕来, 玉艳红, 陈茂伟, 吴健林, 韦颖华, 吴继周. 转化生长因子 β 1基因多态性与HCC家族聚集性的关系. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3687-3689

10 Dong ZZ, Yao DF, Yao M, Qiu LW, Zong L, Wu W, Wu XH, Yao DB, Meng XY. Clinical impact of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 288-295 [PMID: 18522884]

11 Sánchez-Capelo A. Dual role for TGF-beta1 in apoptosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 15-34 [PMID: 15733830 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.11.002]

12 Dooley S, ten Dijke P. TGF- β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 245-256 [PMID: 22006249 DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y]

13 利基林, 邓伟, 余家华, 叶司原, 张春燕, 周德南, 何平, 周信娟, 黄天壬. 广西HCC高发区人群防癌知识调查. *中国公共卫生* 2011; 27: 472-473

14 Wan PQ, Wu JZ, Huang LY, Wu JL, Wei YH, Ning QY. TGF- β 1 polymorphisms and familial aggregation of liver cancer in Guangxi, China. *Genet Mol Res* 2015; 14: 8147-8160 [PMID: 26345741 DOI: 10.4238/2015.July.27.3]

15 Yang Y, Qiu XQ, Yu HP, Zeng XY, Bei CH. TNF- α -863 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2012; 3: 513-518 [PMID: 22969921 DOI: 10.3892/etm.2011.418]

16 杨艳, 仇小强, 余红平, 曾小云, 贝春华, 范雪娇, 黄金梅. 广西肝细胞癌与TGF- β 1及IL-12B基因多态性关系. *中国公共卫生* 2011; 27: 1383-1385

17 秦佳宁. TGF- β 信号通路相关基因多态性与肝癌、鼻咽癌遗传易感性研究. 南宁: 广西医科大学, 2009

18 覃玲, 吴继周, 吴健林, 万裴琦, 韦颖华, 宁秋悦, 庞裕. TGF- β 1rs1800469基因多态性与HBV感染及肝癌家族聚集的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 514-518

19 韦忠恒, 陆建勋, 浦润, 王子锡, 牙韩年, 唐任光, 龙显科. 转化生长因子- β 1基因启动子多态性与肝癌关系的研究. *肿瘤研究与临床* 2012; 24: 447-450

20 张慧. TGF β 1和TGF β R2基因多态性与胃癌关系的Meta分析. 重庆: 重庆医科大学, 2012

21 李敏惠, 袁杰, 李华, 邹强, 刘阳, 杨平. 转化生长因子- β 1基因多态性与结直肠癌相关性的Meta分析. *医学研究生学报* 2011; 8: 803-807

22 谭静, 代志鹏, 郭明好, 吴银, 刘云, 刘向东, 许清玉. 转化生长因子 β 1-509C/T基因多态性与IgA肾病发生的Meta分析. *实用医学杂志* 2012; 17: 2877-2879

23 Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 887-893 [PMID: 15789306 DOI: 10.1086/429864]

24 Davey Smith G, Egger M. Meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet* 1997; 350: 1182 [PMID: 9343537]

25 MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748 [PMID: 13655060]

26 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188 [PMID: 3802833]

27 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634 [PMID: 9310563]

28 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101 [PMID: 7786990]

29 程林, 向广阳, 陈德. TGF- β 1及其受体与肝癌转移复发关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3231-3236

30 Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 505-510 [PMID: 15763337 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.026]

31 Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345 [PMID: 20531292 DOI: 10.1038/labinvest.2010.105]

32 Xu CC, Wu LM, Sun W, Zhang N, Chen WS, Fu XN. Effects of TGF- β signaling blockade on human A549 lung adenocarcinoma cell lines. *Mol Med Rep* 2011; 4: 1007-1015 [PMID: 21725601 DOI: 10.3892/mmr.2011.530]

33 Liu XQ, Rajput A, Geng L, Ongchin M, Chaudhuri A, Wang J. Restoration of transforming growth factor-beta receptor II expression in colon cancer

■同行评价
本文对广西人群TGF- β 1 rs1800469基因多态性与肝癌易感性的关系进行了Meta分析. 题目清晰明了, 摘要明确, 研究背景较深入, 统计学方法合理. 本文讨论部分条理分明, 有一定的科学价值和创新性, 对临床工作和研究有较好的指导作用.

cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J Biol Chem* 2011; 286: 16082-16090 [PMID: 21454688 DOI: 10.1074/jbc.M111.221697]

34 Qi P, Chen YM, Wang H, Fang M, Ji Q, Zhao YP, Sun XJ, Liu Y, Gao CF. -509C & gt; T

polymorphism in the TGF-beta1 gene promoter, impact on the hepatocellular carcinoma risk in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1433-1440 [PMID: 19169878 DOI: 10.1007/s00262-009-0660-4]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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: ^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、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/°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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

朱宏波, 章华萍, 潘田君, 浙江省台州市中心医院重症医学科
 浙江省台州市 318000

朱宏波, 主治医师, 主要从事重症医学的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作
 由朱宏波完成; 试剂提供与资料搜集由章华萍与潘田君完成.

通讯作者: 朱宏波, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区
 东海大道999号, 浙江省台州市中心医院重症医学科.
 tercy138@163.com
 电话: 0576-88526165

收稿日期: 2016-09-20
 修回日期: 2016-10-13
 接受日期: 2016-11-01
 在线出版日期: 2017-01-08

Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan,
 Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, Taizhou
 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bo Zhu, Attending Physician,
 Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, 999
 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000,
 Zhejiang Province, China. tercy138@163.com

Received: 2016-09-20
 Revised: 2016-10-13
 Accepted: 2016-11-01
 Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To investigate the influence of early enteral nutrition support with peptison on

postoperative nutrition, immune function, and intestinal mucosal barrier function in patients with severe acute pancreatitis.

METHODS

One hundred and twelve patients with severe acute pancreatitis treated from October 2012 to October 2015 were randomly divided into two groups: 56 patients receiving parenteral nutrition support as a control group and 56 patients receiving early enteral nutrition support with peptison as an observation group. Postoperative nutrition status, changes in immune function and intestinal mucosal barrier function, gastrointestinal function recovery, and complications were compared between the two groups.

RESULTS

After nutritional support, total protein, albumin, pre-albumin, transferrin, CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, IgM, and IgG in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Calcitonin, D-lactic acid, blood amylase, blood lipase, and complication rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Time to bowel sound recovery, time to first anal exhaust, time to defecation, time to food intake, and hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early enteral nutrition support with peptison is helpful to improve postoperative nutrition status in patients with severe acute pancreatitis,

背景资料

重症急性胰腺炎是临床常见的急腹症, 患者常伴有多个脏器功能衰竭、继发感染、假性囊肿等并发症, 起病急且病情进展快, 可直接危及患者生命, 影响其预后.

同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

■ 研究前沿

重症急性胰腺炎患者常伴有不同程度的肠黏膜屏障受损, 易引发肠道细菌移位, 而增加死亡率. 如何保护肠道功能, 是重症急性胰腺炎患者临床治疗的重要措施. 因而开展此次研究, 给予患者早期百普力肠内营养支持.

and it can enhance immune function and intestinal mucosa barrier function, shorten the recovery time of gastrointestinal function and has higher safety.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptison; Enteral nutrition; Severe acute pancreatitis; Postoperative nutrition; Immune function; Intestinal mucosal barrier function; Influence

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Clinical effects of early enteral nutrition support with peptison in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 71-76 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/71.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.71>

摘要

目的

探讨早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响.

方法

选取台州市中心医院2012-10/2015-10诊治的重症急性胰腺炎患者112例, 采用数字随机法分为两组, 对照组56例实施肠外营养支持, 观察组56例实施早期百普力肠内营养支持, 比较两组术后营养状况、免疫功能改变、肠黏膜屏障功能改变、胃肠功能恢复、并发症.

结果

营养支持后, 观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgM、IgG高于对照组($P<0.05$). 观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶、并发症发生率低于对照组($P<0.05$). 观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组($P<0.05$). 观察组住院时间少于对照组($P<0.05$).

结论

早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况, 并提高免疫功能及肠黏膜屏障功能, 可缩短胃肠功能恢复时间, 具有较高安全性, 值得临床推广使用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 百普力; 肠内营养; 重症急性胰腺炎; 术

后营养; 免疫功能; 肠黏膜屏障功能; 影响

核心提要: 早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况, 并提高免疫功能及肠黏膜屏障功能, 可缩短胃肠功能恢复时间, 具有较高安全性, 值得临床推广使用.

朱宏波, 章华萍, 潘田君. 早期百普力肠内营养支持对重症急性胰腺炎的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 71-76 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/71.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.71>

0 引言

重症急性胰腺炎是临床常见的急腹症之一, 是指多种病因造成的胰酶在胰腺内被激活而引发的胰腺组织自身消化、水肿、出血、坏死的急性化学性炎症, 常伴有多脏器功能衰竭、继发感染、假性囊肿等并发症, 起病急且病情进展快, 可直接危及患者生命, 影响其预后. 其发病率约占所有胰腺炎的20%^[1,2]. 有研究^[3,4]显示, 患者常伴有不同程度的肠黏膜屏障受损, 易引发肠道细菌移位, 而增加死亡率. 如何保护肠道功能, 是重症急性胰腺炎患者临床治疗的重要措施. 此次研究对56例重症急性胰腺炎患者实施了早期百普力肠内营养支持, 疗效显著, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 台州市中心医院2012-10/2015-10诊治的重症急性胰腺炎患者112例, 入选标准: 符合2007年中华医学会外科胰腺学组制定的诊断标准^[5], 研究取得患者同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过. 排除标准: 患有器质性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、精神性疾病、无法配合治疗者, 妊娠或哺乳期患者. 采用数字随机法分为两组, 对照组56例, 男39例, 女17例, 年龄为21-68岁, 平均年龄为38.7岁±6.4岁, 致病原因: 胆源性31例、暴饮暴食18例、其他7例. 观察组56例, 男37例, 女19例, 年龄为20-67岁, 平均年龄为38.5±6.9岁, 致病原因: 胆源性30例、暴饮暴食17例、其他9例. 两组患者年龄、性别、致病原因比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法 患者入院后均行禁食、胃肠道减压、解禁、抗感染、止痛、抑制胰腺分泌等基础

■ 相关报道

肠内营养较肠外营养支持治疗更有利于肠源性感染的控制. 早期肠内营养治疗能明显减少重症急性胰腺炎患者白细胞计数降至正常的时间, 加快C反应蛋白、内毒素下降的速度, 缩短重症急性胰腺炎的肠源性感染病程. 利于患者恢复. 结直肠疾病术后早期肠内营养能有效改善患者术后营养不良状态, 减少肠黏膜损害, 促进肠道功能恢复, 缩短住院时间, 并不会增加吻合口瘘的风险.

表 1 两组术后营养状况比较 ($n = 56, \text{g/L}$)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	转铁蛋白
对照组				
营养支持前	53.7 ± 4.1	30.5 ± 1.8	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.2
营养支持后	61.5 ± 6.0	34.9 ± 2.2	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.3
<i>t</i> 值	4.453	4.442	6.238	5.351
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	53.8 ± 3.9	30.4 ± 1.7	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.3
营养支持后	69.4 ± 2.6	39.2 ± 2.3	2.8 ± 0.5	2.5 ± 0.4
<i>t</i> 值	5.899	5.794	7.738	7.705
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
<i>t</i> 值	4.284	4.232	4.667	4.904
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

■ 创新亮点

早期百普力肠内营养支持用于重症急性胰腺炎患者的临床治疗, 相关报道罕见。

治疗. 对照组实施肠外营养支持, 参考Harris-Benedict公式计算患者每日所需热量, 在开始时, 非蛋白热量为 $72.6 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \pm 8.5 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 逐渐增加至 $116.7 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \pm 19.3 \text{ kJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 糖脂比值为1:1-2:1, 氮量为 $0.2 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 热氮比值为 $(492.3 \text{ kJ} \pm 86.4 \text{ kJ}) : 1 \text{ g}$, 适当补充电解质、维生素和微量元素, 将营养成分配置成混合液, 放入3 L袋中, 经中心静脉24 h均匀输注, 疗程7-15 d, 根据患者耐受程度而定。

观察组实施早期百普力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产, 国药准字H20010285, 规格500 mL]肠内营养支持. 术前将鼻胃减压管和鼻空肠营养管一起置入胃内, 术后12-24 h经鼻肠营养管输入5%葡萄糖300-500 mL, 于术后24-48 h输入百普力500 mL, 在术后3-7 d输入百普力1500-2000 mL/d, 1 wk后逐渐过渡到经口饮食。

于营养支持前后, 检测营养指标(总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白)、免疫功能指标(CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、IgM、IgG)、肠黏膜屏障功能指标(降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶), 记录肠功能恢复状况(肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间、住院时间), 观察并发症(切口感染、肺部感染、尿路感染、吻合口瘘)。

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件行统计学分析, 计量资料均符合正态分布, 采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 运用 t 检验, 计数资料用率(%)表示, 运用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后营养状况比较 营养支持后, 两组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白增加($P < 0.05$)。观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白高于对照组($P < 0.05$) (表1)。

2.2 两组免疫功能改变比较 营养支持后, 两组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、IgM、IgG增加($P < 0.05$)。观察组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、IgM、IgG高于对照组($P < 0.05$) (表2)。

2.3 两组肠黏膜屏障功能改变比较 营养支持后, 两组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶降低($P < 0.05$)。观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶低于对照组($P < 0.05$) (表3)。

2.4 两组胃肠功能恢复比较 观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组($P < 0.05$)。观察组住院时间少于对照组($P < 0.05$) (表4)。

2.5 两组并发症比较 对照组发生切口感染3例(5.4%), 肺部感染1例(1.8%), 尿路感染4例(7.1%), 吻合口瘘1例(1.8%), 并发症发生率为16.1%。观察组发生切口感染1例(1.8%), 尿路感染1例(1.8%), 并发症发生率为3.6%。经统计学分析, $\chi^2 = 4.940, P = 0.026$ 。

3 讨论

重症急性胰腺炎是指急性胰腺炎伴有脏器功能障碍, 出现全身或局部并发症, 如弥散性血管内凝血、严重代谢紊乱、胰腺坏死、胰腺脓肿和假性囊肿等, 病情凶险, 死亡率高^[6,7]。其病

应用要点

早期百普力肠内营养支持用于重症急性胰腺炎患者, 疗效显著, 可显著提高患者的免疫功能及肠黏膜屏障功能, 临床应用价值很高。

表 2 两组免疫功能改变比较 (n = 56)

分组	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgM(g/L)	IgG(g/L)
对照组				
营养支持前	31.4 ± 1.3	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	5.9 ± 0.8
营养支持后	39.2 ± 1.1	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.1	8.1 ± 1.3
t值	5.484	4.538	5.142	6.729
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	31.2 ± 1.0	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.3	6.0 ± 0.9
营养支持后	47.3 ± 1.5	1.7 ± 0.2	1.9 ± 0.4	10.6 ± 1.2
t值	8.160	6.076	6.571	10.683
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
t值	5.066	4.339	4.176	6.086
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组肠黏膜屏障功能改变比较 (n = 56)

分组	降钙素原(ng/mL)	D-乳酸(mg/L)	血淀粉酶(U/L)	血脂肪酶(U/L)
对照组				
营养支持前	5.4 ± 1.2	12.6 ± 2.0	967.5 ± 58.3	2147.8 ± 213.2
营养支持后	3.5 ± 0.7	9.3 ± 1.5	782.6 ± 31.4	1752.1 ± 197.0
t值	8.428	6.548	5.365	5.229
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组				
营养支持前	5.5 ± 1.0	12.8 ± 1.9	961.4 ± 60.2	2139.7 ± 180.5
营养支持后	2.3 ± 0.6	6.4 ± 0.8	672.9 ± 26.5	1412.3 ± 127.9
t值	16.913	13.724	7.328	8.106
P值	0.000	0.000	0.000	0.000
两组营养支持后比较				
t值	8.217	7.531	4.635	5.412
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

因至今尚未完全清晰, 但其病因和基础发病机制与急性胰腺炎相同, 起病初期, 多种因素导致胰腺腺泡损伤, 后期, 胰腺大量渗出液的刺激和腹腔炎症反应与重症急性胰腺炎有关^[8,9]。

重症急性胰腺炎患者多伴有不同程度的胃肠功能降低, 营养物质的摄入减少, 使得负氮平衡和营养不良出现, 从而导致机体免疫功能降低和肠黏膜功能下降^[10,11]。术后机体处于应激状态, 易出现高分解代谢, 将进一步加重营养不良状况, 进一步加深免疫功能和肠黏膜屏障功能降低, 会显著增加患者术后感染风险^[12,13], 不利于术后恢复。因而改善机体营养状况, 提高机体免疫功能和肠黏膜屏障功能是促进患者术后恢复的重要环节。

肠外营养支持是从静脉内供给营养作为

手术前后及危重患者的营养支持, 全部营养从肠外供给称为全胃肠道营养。肠外营养的途径有周围静脉营养和中心静脉营养^[14-16]。经静脉途径供应患者所需要的营养要素, 包括热量(碳水化合物、脂肪乳剂)、必需和非必需氨基酸、维生素、电解质及微量元素, 目的是使患者在无法正常进食的状况下仍可以维持营养状况的一种方法。

肠内营养支持是经胃肠道提供代谢需要的营养物质及其他各种营养素的营养支持方式^[17-19]。其决定于时间长短、精神状态与胃肠道功能^[20,21]。肠内营养的途径有口服和经导管输入两种, 其中经导管输入以包括鼻胃管, 鼻十二指肠管, 鼻空肠管和胃空肠造瘘管。此次研究选用了鼻空肠管。给予患者肠内营养, 有

表 4 两组胃肠功能恢复比较 (n = 56)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	排便时间(d)	进食时间(d)	住院时间(d)
对照组	42.6 ± 3.1	66.4 ± 7.0	3.9 ± 0.8	2.8 ± 0.6	14.7 ± 1.3
观察组	37.4 ± 2.9	52.8 ± 6.7	3.1 ± 0.5	2.5 ± 0.4	10.3 ± 1.1
t值	4.390	5.692	5.581	4.203	7.272
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

助于改善机体术后胃肠功能状况,具有一定保护作用,同时,对肠道菌群移位具有抑制作用,对于改善患者术后病情具有重要意义。

本次研究结果显示,营养支持后,两组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白增加。观察组总蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白高于对照组。说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者术后营养状况。百普力为肠内营养混悬液,适用于有胃肠道功能或部分胃肠道功能而不能或不愿吃足够数量的常规食物以满足机体营养需求的肠内营养治疗的患者^[22-24]。百普力作为一种以短肽链乳清蛋白、植物油、中链甘油三酯和麦芽糖胡精为基本成分的液体管饲要素膳,具有诸多优势^[25-27],营养素可直接经肠吸收、利用,更符合生理,能有效促进机体营养指标改善。

营养支持后,两组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgM、IgG增加。观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgM、IgG高于对照组。说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者的免疫功能。T细胞是参与人体细胞免疫的重要淋巴细胞,CD4⁺是人体免疫系统的一种重要免疫细胞,而CD4⁺/CD8⁺直接体现着人体免疫调节功能状况。IgM是人的免疫球蛋白之一,而IgG的功能作用主要在机体免疫中起保护作用。

营养支持后,两组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶降低。观察组降钙素原、D-乳酸、血淀粉酶、血脂肪酶低于对照组。说明早期百普力肠内营养支持有助于改善重症急性胰腺炎患者的肠黏膜屏障功能。降钙素原是一种蛋白质,可直接反映全身炎症反应的活跃程度。D-乳酸常用来评估肠道屏障功能,具有实用性和临床意义^[28-30]。淀粉酶对食物中多糖化合物的消化起重要作用,而血清淀粉酶活性测定主要用于急性胰腺炎的诊断。血脂肪酶是血清及尿淀粉酶来自胰腺和唾液腺的分泌,对于诊断急性胰腺炎很有价值。

观察组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、排便时间、进食时间早于对照组。观察组住院时间少于对照组。说明早期百普力肠内营养支持有助于缩短重症急性胰腺炎患者的恢复时间。可能与机体营养状况改善有关。观察组并发症发生率低于对照组,说明早期百普力肠内营养支持应用于重症急性胰腺炎患者的临床治疗是安全有效的,不会引发过多的并发症,具有较高安全性,值得临床推广使用。但此次研究也存在一定弊端,样本量较少,仍需要进一步扩大再研究,患者年龄跨度较大,仍有待进一步细化研究。

4 参考文献

- 胡大碧. 重症急性胰腺炎非手术治疗的研究现状. 重庆医学 2012; 41: 1429-1431
- 陈洁, 王兴鹏, 汪佩文, 徐敏, 吴恺, 于晓峰. 早期肠内营养联合肠屏障保护剂对重症急性胰腺炎肠屏障功能的影响. 胰腺病学 2004; 4: 145-149
- 丁凯, 李维勤. 重症急性胰腺炎病人的肠黏膜屏障功能障碍. 肠外与肠内营养 2008; 15: 373-376
- 黎辉, 苏津蕊, 曹宇皎, 谢红梅, 孟繁杰. 重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍细菌移位的研究现状. 临床急诊杂志 2011; 12: 426-430
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 现代消化及介入诊疗 2007; 12: 206
- 吕毓德, 刘季春, 傅华群, 邹书兵, 喻本桐. 重症急性胰腺炎外科治疗策略及临床转归变化的分析及其再认识. 上海医学 2012; 35: 927-930
- 陈瑶, 尹万红, 王波, 邓一芸, 康焰, 刘进. 重症急性胰腺炎早期液体治疗与中转手术率的关系探讨. 中国呼吸与危重监护杂志 2012; 11: 576-579
- 王映珍, 牛天平. 重症急性胰腺炎相关肠屏障功能障碍发生机制的研究进展. 中国急救复苏与灾害医学杂志 2013; 8: 261-263
- 张诚, 林中. 重症急性胰腺炎伴胃肠动力障碍发生机制的研究进展. 华夏医学 2014; 27: 161-163
- 张俊烁, 周家德, 彭淮都, 蔡楚东, 方喜. 益生菌联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道免疫功能的影响. 中国临床研究 2016; 29: 55-58
- 郑晓博, 汤礼军. 分泌型免疫球蛋白A与重症急性胰腺炎肠道免疫功能关系的研究进展. 解放军医药杂志 2012; 24: 68-71
- 朱理, 代辉, 张诗锐, 黄强, 向毓明. 重症急性胰腺炎患者术后感染病原菌分布与耐药性分析. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 3473-3475
- 吴伟红, 林琦. ERCP术后急性胰腺炎并发症的危险

■名词解释

重症急性胰腺炎:指急性胰腺炎伴有脏器功能障碍,出现全身或局部并发症,如弥散性血管内凝血、严重代谢紊乱、胰腺坏死、胰腺脓肿和假性囊肿等,病情凶险,死亡率高。

同行评价

本文讨论了肠内营养对重型胰腺炎患者术后营养和免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响分析, 科研设计及研究过程较为严谨, 讨论有一定临床意义.

14 因素及预防研究分析. 医学信息 2015; 28: 313-314

14 唐彪, 欧阳正晟. 合并肝硬化的原发性肝癌患者术后三种肠外营养支持方案的效果比较. 肝胆胰外科杂志 2015; 27: 149-152

15 钟方萍, 潘旅平, 陈映宇. 经中心静脉实施肠外营养的观察及护理. 医学信息 2014; 27: 229

16 李黎. 小儿胃肠道术后经周围静脉肠外营养支持. 中国保健营养(下旬刊) 2014; 1: 119-120

17 陈健, 王磊, 李炳庆, 尹春英, 刘志远, 张雷. 肠内营养支持治疗对急性重症胰腺炎肠黏膜屏障功能及细菌移位的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3325-3326

18 李进展, 张会迎, 吴俊伟, 方喜. 早期应用肠内营养对急性重症胰腺炎预后的影响. 广东医学 2012; 33: 1597-1598

19 刘莹. 肠内营养支持治疗对胰腺炎患者预后的影响. 中国实用医药 2014; 9: 104-105

20 肖帅, 刘龙飞, 孙鑫国, 李峰, 张树友. 不同时点肠内营养对重症急性胰腺炎肠源性感染的影响. 实用医学杂志 2013; 29: 45-47

21 谭崇友, 曹丹丹, 覃雪莲. 重症急性胰腺炎患者不同时期肠内营养对肠源性感染影响的临床研究. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 5205-5207

22 王正卫, 叶培军, 吴贺文. 谷氨酰胺联合百普力肠内营养对胃癌患者术后营养状态及免疫功能的影响. 中国实用医药 2016; 11: 3-5

23 李薇, 李莉, 仇海燕. 肠内营养混悬液百普力和乳剂瑞素存在配伍禁忌. 中国实用护理杂志 2012; 28: 76

24 宋丹萍. 肠内营养乳剂瑞能与混悬液百普力存在配伍禁忌. 中华现代护理杂志 2014; 20: 2828

25 赵生凤. 脑梗死患者早期应用百普力肠内营养支持的疗效观察及护理. 海峡药学 2013; 25: 67-68

26 王开莲. 百普力肠内营养对结肠疾病术后患者吻合口瘘风险的影响. 中国药业 2014; 23: 77-78

27 张海鸣, 潘瑞蓉, 周科军. 早期谷氨酰胺强化联合百普力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

28 彭韶, 杜天华, 张曼. 反复肺炎患儿的肠道菌群与血清D-乳酸变化及相关性研究. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 113-116

29 娄朝胜. 双歧三联活菌胶囊对胆囊切除术后腹泻患者血清D-乳酸及肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1424-1426, 1430

30 陈韵名, 邓烈华, 姚华国. D-乳酸的临床研究进展. 医学研究杂志 2012; 41: 188-190

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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.

内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展

刘玥宏, 徐敬东

刘玥宏, 徐敬东, 北京市首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

刘玥宏, 在读本科, 主要从事消化生理学与临床医学方面的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017; 北京市教委科学基金资助项目, Nos. 201110025004, 201310025004; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, Nos. 2015JL1, 2014JL15; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由刘玥宏与徐敬东完成; 徐敬东审校。

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系。
xujingdong@163.com
 电话: 010-83911469

收稿日期: 2016-09-03
 修回日期: 2016-10-26
 接受日期: 2016-11-01
 在线出版日期: 2017-01-08

Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274173 and 81673671; Beijing National Science Foundation, No. 7122017; Science Foundation of Beijing Municipal Education Commission, Nos. 201110025004 and 201310025004; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, Nos. 2015JL1 and 2014JL15; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor,

Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, 10 You'anmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2016-09-03
 Revised: 2016-10-26
 Accepted: 2016-11-01
 Published online: 2017-01-08

Abstract

There is a mucus layer on the surface of the gastrointestinal tract, which is composed of two mucus layers with different structures and properties. The inner mucus layer is built by a network formed by the MUC2. Recent research on the colonic mucus layer indicates that the colon is protected by the normal inner mucus layer so that the commensal bacteria can live in friendly coexistence with the host. The damage to the inner mucus layer can cause its abnormal function, which may explain the pathogenesis of ulcerative colitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inner mucus layer; MUC2; Commensal bacteria; Ulcerative colitis; Pathogenesis

Liu YH, Xu JD. Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 77-83 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.77>

摘要

胃肠道黏膜上皮细胞的表面覆盖了不同种类的黏蛋白构成的黏液层。黏液层分内外两层, 外黏液层和内黏液层有着不同的结构和

背景资料

对于欧美国家和我国新疆维吾尔自治区相对高发的炎症性肠病, 其不甚清晰的发病机制一直是许多消化系统疾病研究者的探索方向, 近年研究表明: 肠道内的微生物群对于机体健康的维持必不可少, 但若得不到有效调节和控制, 则会成为机体的健康隐患。肠道微生物群和机体免疫系统的失衡有可能引发腹泻、腹胀、炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等病症。而肠道表面分泌有一层保护性的黏液, 以防止肠道内细菌直接侵入肠壁组织引发过度炎症反应。这些发现或许能成为IBD尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)带来突破性认识。

同行评议者

高峰, 主任医师, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科

■ 研究前沿

大量研究证实肠道黏液层是防止肠道细菌入侵的第一道防线。这一发现很大程度上改变了人们对于肠道黏液层生物学作用的认识, 开创了一个全新的研究领域。此后有关黏液的生成、分泌、破坏等各个过程的研究, 深化了生命科学研究者对于肠道菌群与机体互动机制的认识, 而这些过程的异常变化与IBD的相关性成为目前的研究热点, 其中的细节问题包括分子机制, 及其能为IBD尤其是UC的发病机制和治疗方法带来的突破性思路还亟待研究。

性质。由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构。在对结肠的研究中发现, 这样的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 这样机体能与数以万计的结肠寄生虫菌和平共处。内黏液层的结构与功能的完整性受损或许可成为解释溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制之一, 减少黏液分泌或许可以成为建立新的UC的病理生理模型。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内黏液层; 黏蛋白; 肠道寄生虫菌; 溃疡性结肠炎; 发病机制

核心提要: 肠道表面有一保护性的黏液层, 这些黏液的主要成分为黏蛋白。然而, 这层黏液并非“密不透风”, 时也会有“漏网之鱼”, 肠道黏液层如分子筛样抵御微生物和难溶物质的侵蚀和破坏, 调节肠道免疫与肠道刺激之间的平衡。

刘玥宏, 徐敬东. 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 77-83 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.77>

0 引言

肠道黏液层是肠道的保护层, 主要由杯状细胞分泌的网状MUC2黏蛋白组成, 也包含杯状细胞分泌的一些其他活性物质。其为肠道抵御内源或外源性的刺激和微生物的侵袭提供了保障, 并有助于维持肠道共生菌群的平衡。胃肠道的黏液层分为内、外两层, 外黏液层疏松而内黏液层紧密。本文基于对肠道尤其是结肠内黏液层的最新研究, 就内黏液层的结构和功能及其与炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病理生理机制的联系予以综述。

1 内黏液层的结构及性质

1.1 胃肠道黏液层 迄今为止, 发现胃肠道黏膜上皮主要由4种细胞组成: 上皮细胞, 杯状细胞, 潘氏细胞, 肠内分泌细胞。其中, 杯状细胞出现得最早(可在人类9-10 wk妊娠的胎儿小肠中发现)^[1,2]。在胃肠道上皮细胞表面有杯状细胞, 其内含大量黏蛋白颗粒, 黏蛋白是黏液层的重要组成部分, 为胃肠道黏膜上皮细胞提供保护^[3]。

胃和结肠黏液层分为紧密内层和疏松外层, 而小肠仅有一层黏液层^[4]。杯状细胞持续分泌黏液, 构成板层状的内黏液层^[1,5]。在体研究显示大鼠结肠末端的黏液层每1-2 h更新1次, 即随着黏液持续分泌, 内黏液层向外黏液层移动。其内黏液层厚约50 μm, 人类的约厚200 μm^[6], 并且胃、回肠和结肠的黏液层厚于空肠^[7], 这可能与各部位肠道抵御肠道中外源刺激, 尤其是抵御肠道细菌侵袭的能力相关。

1.2 肠道黏液层的组成和结构 研究^[8]表明, 胃黏液层主要由MUC5AC和MUC6两种黏蛋白组成, 而肠道黏液层由MUC2黏蛋白组成。MUC2黏蛋白是一种高度糖基化的糖蛋白, 含有大量氧连接的糖基, 属于在人体中发现的4种凝胶状蛋白家族的一种, 从进化史上可追溯到与人类进化相关的早期多细胞生物^[9]。人类MUC2黏蛋白单体约包含5200个氨基酸^[10], MUC2蛋白基因上的一串列重复序列引导翻译成富含脯氨酸(proline)、苏氨酸(threonine)、丝氨酸(serine)的区域(PTS区域), 两个PTS区域被两个小的CysD区域隔开, 整个分子含有大量富半胱氨酸的氨基末端(N-末端)和羧基末端(C-末端)^[5], 在MUC2蛋白单体的N-末端和C-末端有一些vWD区域(von Willebrand D domain), 3个在N-末端, 1个在C-末端^[5]。在内质网中, MUC2黏蛋白的最初翻译产物约0.6 MDa, 两个单体通过C-末端远端的CK区域的分子内二硫键连接成二聚体^[11,12], 此过程复杂且需要其他的催化二硫键形成的异构酶如AGR2蛋白的参与^[13]。当MUC2黏蛋白的内质网加工产物抵达高尔基体, PTS区域的氧连接的糖基化过程便开始。由于这一糖基化过程, 二聚体的分子质量可以增加至约5 MDa^[12,14]。MUC2蛋白进入杯状细胞的分泌囊泡, 在低pH环境下触发了MUC2蛋白分子二聚体的N-末端聚合^[5], 许多证据包括可视化电镜都显示N-末端聚合成三聚体, 这对MUC2黏蛋白形成复杂的网状结构十分重要^[15]。在分泌颗粒中, 网状MUC2黏蛋白被包装得非常紧密, 当颗粒排出, 黏蛋白释放出来, MUC2黏蛋白空间骨架展开, 体积扩大百倍^[16], 如胶冻状黏附在肠道黏膜上皮细胞表面(以上过程如图1所示)。免疫组织化学结果表明扩展后的网状MUC2黏蛋白聚集在内黏液层, 并随着时间推移, 不断更新, 形成板层状的内黏液层^[5]。当然, 除MUC2黏蛋白之外, 内黏液

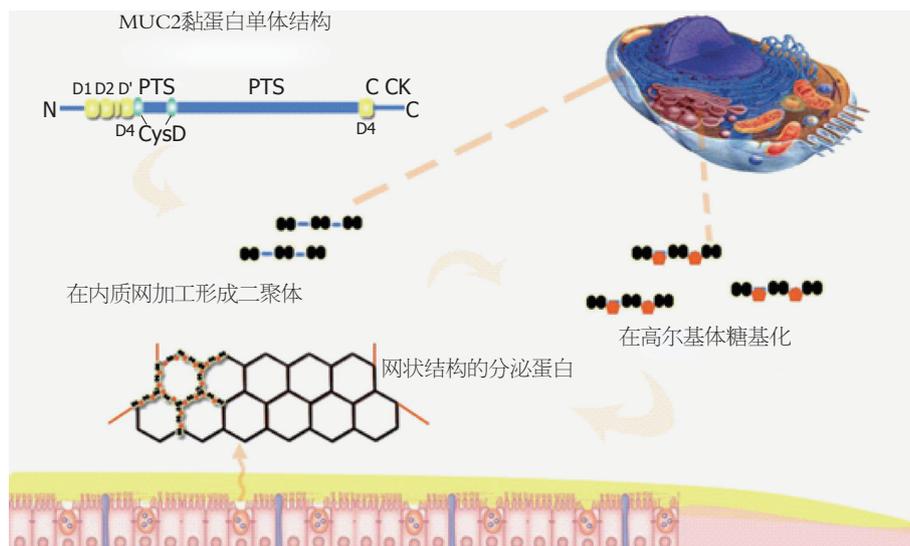


图1 MUC2黏蛋白单体及多聚体结构及形成过程^[5]. 从上至下依次为MUC2黏蛋白单体结构→黏蛋白最初翻译产物在内质网加工→加工后蛋白在高尔基体修饰→杯状细胞分泌颗粒分泌的MUC2黏蛋白结构。

层也有其他一些杯状细胞产物, 包括小肠三叶因子、抵抗素样分子 β ^[17,18]、Fc γ 免疫球蛋白IgG结合蛋白抗体、抗菌肽以及分泌性IgA等^[19-22]. 在内黏液层表面的外黏液层, MUC2蛋白微孔体积进一步扩大3-4倍, 形成疏松的黏液外层, 但其机制目前尚不清晰^[5].

1.3 内黏液层的性质 MUC2黏蛋白作为内黏液层的主要组成成分, 其结构决定了内黏液层的性质. 网状结构的MUC2黏蛋白具有选择透过性, 其以物质的分子大小作为选择透过的机制^[23], 小分子的物质很容易透过, 而细菌样分子大小的物质却被排除在外, 无法接近肠道黏膜上皮细胞。

2 黏液层与肠道菌群

2.1 肠道菌群 肠道作为庞大数量的微生物种群的家園, 其总数约为 10^{13} - 10^{14} cfu/mL, 区系组成包括: 双歧杆菌、拟杆菌、真杆菌、肠杆菌、乳酸菌、厌氧链球菌、肠球菌、梭菌、酵母菌, 肠道菌群与机体的诸多疾病有关, 其菌群谱呈明显的个体化特征, 被称之为人体的第二指纹^[24]. 大致分为3类: 与宿主共生的生理性细菌: 以专性厌氧菌为主, 包括双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、梭菌; 与宿主共栖的条件致病菌: 以兼性厌氧菌为主, 包括肠球菌、肠杆菌; 病原菌: 多为过路菌^[25], 如: 金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、痢疾杆菌等. 肠道内的细菌数量在不同部位为: 胃约为 0 - 10^2 cfu/mL, 十二指肠约为 10^2 cfu/mL, 空肠约为 10^2 cfu/mL, 近

端回肠约为 10^3 cfu/mL, 远端回肠约为 10^7 - 10^8 cfu/mL, 结肠约为 10^{11} - 10^{12} cfu/mL^[26]. 正常人体肠道环境拥有高厌氧菌水平和高B/E值(双歧杆菌与大肠杆菌比值)^[25]. 有益的肠道寄生菌还可以在在一定程度上对肠道致病菌产生制约, 对宿主的消化、吸收、维生素等其他营养物质的合成有着重要作用, 是宿主生命必需的重要组成部分。

2.2 内黏液层是抵御微生物侵袭的屏障 健康人的肠道中, 众多的肠道共生菌能与人类和平共处, 互利共生, 并不引起过度的免疫反应, 原先以为这是因为免疫细胞能区分共生菌和致病菌: 细胞表面的模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD蛋白激活后又进一步通过一种信号转导通路激活核因子- κ B, 促进了一些炎症因子和共刺激分子的释放^[27,28]. 研究^[1]表明, 正常人的肠道黏膜上皮细胞TLR1和TLR2都呈现低表达, 并且对受体的刺激呈低反应性. 还有一种观点认为: TLRs信号通路中的一个关键接头分子髓样分化因子可能在早期的细菌入侵过程中保护肠黏膜上皮细胞, 借助宿主自身的免疫反应使肠道微生物不能抵达肠黏膜上皮细胞表面^[29].

现在, 新近的研究^[5,6,30,31]提出了另外的观点: 结肠内黏液层能够作为结肠黏膜上皮细胞与结肠微生物的屏障, 实现将细菌与结肠黏膜上皮细胞分离开来, 从而结肠共生菌群也不至于引起宿主的过度免疫反应. 结肠内黏液层几乎是无菌的, 因为MUC2黏蛋白的网状结构赋

■ 相关报道

由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构. 在对结肠的研究中发现, 结构和功能完整的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 一旦有细菌穿过黏液层, 这种类型的杯状细胞便会立即感知并通知周围的杯状细胞, 使其迅速“喷”出大量的黏液, 将细菌冲出黏液层. 这一重要发现发表于最近的*Science*上, 这些研究揭示了内黏液层与IBD尤其是UC的发病机制的联系, 从而有望为这些疾病的研究和治疗带来新的思路。

创新盘点

本文从肠道黏液层的组成、结构、性质及其如何协调肠道菌群与机体免疫的过程作出逻辑上较为完整的叙述; 配图并重点阐述了结肠内黏液层的重要组成成分MUC2黏蛋白的异常改变与UC发病机制的相关性; 对该领域上最新进的研究结果也就是肠道黏液膜上皮杯状细胞上的Toll样受体感知肠道微生物的刺激, 并激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞共同分泌大量黏液, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔的过程进行了总结。

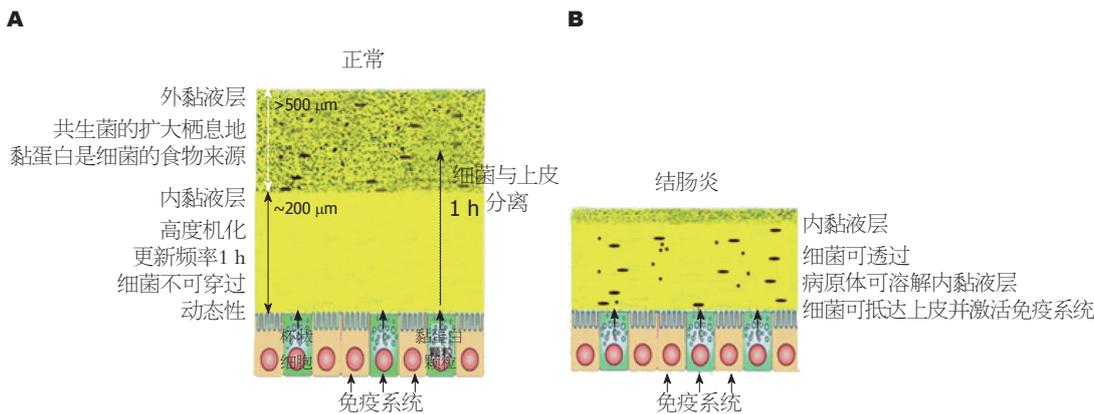


图 2 UC患者结肠黏膜层结构和性质变化模式图^[44]。A: 正常人黏液层的结构和性质简述; B: 模拟结肠炎患者结肠黏液层结构和性质的变化。

予了内黏液层选择性通透的特性, 使其能像砂网一样滤过大小不同的物质, 包括细菌和细菌分泌物, 而他们可以轻易地透过外黏液层扩大的微孔, 于是内黏液层便将绝大多数细菌与结肠黏膜上皮细胞分开。可以肯定的是, 完整的结构和功能的内黏液层的是保护结肠黏膜上皮细胞的基础, 加之杯状细胞可以为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”, 在受到肠道菌的刺激之后, 可激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞并触发MUC2黏蛋白的共同分泌, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔^[32]。

3 内黏液层与炎性肠病尤其是溃疡性结肠炎的发病机制的联系

3.1 IBD和UC IBD是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病。发病的高峰年龄在15-30岁和60-80岁。IBD的发病机制包括免疫细胞被不明刺激物(微生物、食物成分、细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎症介质的释放。也就是说UC是属于IBD的一种, 在病理学上可见结肠黏膜炎症, 直肠大多受累, 炎症以不同程度连续性向近端扩展(无跳跃区域); 组织学特征包括上皮损害^[33]、炎症、隐窝脓肿、杯状细胞减少或消失^[34]和异形增生^[35], 而杯状细胞减少甚至消失与*heth1*基因的表达过程受抑相关^[36]。UC的发病还受到机体免疫因素(自身抗体、细胞免疫及一些细胞因子^[37-39]、细菌肽类物质^[40]等)、遗传因素、感染、精神因素及饮食习惯等的影响^[41,42]。UC的临床表现为血便、黏液便、发热、腹痛、里急后重和体质质量下降。克罗恩病作为IBD的另一种, 其发病机制也与杯状细胞相关, 但在杯状细胞的分化

上却与UC有所不同^[43]。

3.2 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制的联系 在对MUC2黏蛋白缺陷的小鼠的研究中发现, 这些小鼠表现出类似UC的便血、体质质量下降、脱肛等症状^[44]。有研究发现MUC2黏蛋白的缺陷与UC的发病机制有着直接的联系, 其可能的机制大概为以下2种。

3.2.1 MUC2黏蛋白糖基破坏: MUC2黏蛋白富含糖基, 其80%的成分都是糖基^[45]。这些糖基结构在MUC2黏蛋白发挥正常功能时扮演了重要的角色。正常情况下, 宿主自身的肠道酶并不能破坏MUC2黏蛋白的糖基, 但某些细菌却可以。一些肠道共生菌能分泌一种外切核苷酶将糖基一分为二^[44]。有一个缺乏一种能将半乳糖连接到N-乙酰半乳糖胺, 然后连接MUC2黏蛋白单体核心的糖基转移酶的小鼠模型^[46], 在对这种模型鼠的内黏液层的研究^[44,47]发现, 由于其没有形成正常的内黏液层结构, 细菌便透过内黏液层抵达了肠黏膜上皮细胞。

3.2.2 MUC2黏蛋白网状结构破坏: 结肠内阿米巴和一种口腔细菌-齿龈紫单胞菌属能分泌破坏MUC2黏蛋白网状结构的水解酶^[48,49], 但这些水解酶水解MUC2黏蛋白的位点却受到MUC2黏蛋白糖基化的保护^[44]。有意思的是, 没有任何肠杆菌属和拟杆菌属的细菌分泌水解酶^[50]。于是有人推测^[29]: 共栖菌需要更长更复杂结构的水解酶缓慢地消化降解黏蛋白, 而那些更具侵袭性的菌群则能将黏蛋白快速降解, 这表明MUC2黏蛋白分泌和降解的平衡是维持内黏液层功能稳定的关键因素。

3.3 溃疡性结肠炎的新病理生理模型 结肠内黏液层将结肠上皮细胞与大多数细菌分离开, 但

并不代表结肠黏膜上皮细胞是绝对无菌的。结肠黏膜上皮细胞可以接触极少量的细菌,但长期广泛的暴露便会触发强烈的免疫反应,而免疫反应本身又会影响到MUC2黏蛋白的分泌和结肠内黏液层的性质与功能^[29]。如图2所示,结肠炎状态下的结肠黏液层变薄,并且细菌穿过内黏液层抵达结肠黏膜上皮细胞,刺激肠道发生强烈的免疫反应。

4 讨论

内黏液层是肠道黏膜上皮细胞的保护伞,MUC2作为肠道黏液层的主要组成成分,其完整的网状结构决定了内黏液层具有选择性通透的性质。尤其在结肠的研究中,结肠黏膜上皮细胞能成功抵御某些细菌的侵袭,并与结肠共栖菌群和平共处,离不开内黏液层。结肠内黏液层的结构和功能破坏,使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应,这或许能成为新的UC病理生理模型,为UC的发病机制提出更明确地解释。

5 参考文献

- Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]
- Agawa S, Muto T, Sawada T, Saito Y, Adachi M, Kubota Y, Sugihara K, Konishi F, Kamiya J, Morioka Y. [A histochemical study of goblet cell mucin in ulcerative colitis with special reference to time sequence]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1985; 82: 58-64 [PMID: 2581006]
- McCauley HA, Guasch G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends Mol Med* 2015; 21: 492-503 [PMID: 26144290 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003]
- Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
- Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
- Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The

adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929 [PMID: 11292601]

- Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
- Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16209-16214 [PMID: 17911254 DOI: 10.1073/pnas.0705984104]
- Gum JR, Hicks JW, Toribara NW, Siddiki B, Kim YS. Molecular cloning of human intestinal mucin (MUC2) cDNA. Identification of the amino terminus and overall sequence similarity to prepro-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 2440-2446 [PMID: 8300571]
- Asker N, Baeckström D, Axelsson MA, Carlstedt I, Hansson GC. The human MUC2 mucin apoprotein appears to dimerize before O-glycosylation and shares epitopes with the 'insoluble' mucin of rat small intestine. *Biochem J* 1995; 308 (Pt 3): 873-880 [PMID: 8948445 DOI: 10.1042/bj3080873]
- Asker N, Axelsson MA, Olofsson SO, Hansson GC. Dimerization of the human MUC2 mucin in the endoplasmic reticulum is followed by a N-glycosylation-dependent transfer of the mono- and dimers to the Golgi apparatus. *J Biol Chem* 1998; 273: 18857-18863 [PMID: 9668061 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18857]
- Park SW, Zhen G, Verhaeghe C, Nakagami Y, Nguyenvu LT, Barczak AJ, Killeen N, Erle DJ. The protein disulfide isomerase AGR2 is essential for production of intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6950-6955 [PMID: 19359471 DOI: 10.1073/pnas.0808722106]
- Axelsson MA, Asker N, Hansson GC. O-glycosylated MUC2 monomer and dimer from LS 174T cells are water-soluble, whereas larger MUC2 species formed early during biosynthesis are insoluble and contain nonreducible intermolecular bonds. *J Biol Chem* 1998; 273: 18864-18870 [PMID: 9668062 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18864]
- Godl K, Johansson ME, Lidell ME, Mörgelin M, Karlsson H, Olson FJ, Gum JR, Kim YS, Hansson GC. The N terminus of the MUC2 mucin forms trimers that are held together within a trypsin-resistant core fragment. *J Biol Chem* 2002; 277: 47248-47256 [PMID: 12374796 DOI: 10.1074/jbc.M208483200]
- Garcia MA, Yang N, Quinton PM. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulator-dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613-2622 [PMID: 19726884 DOI: 10.1172/JCI38662]
- Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, Bhinder G, Lau J, Yang H, Ma C, Huang T, Ryz N, Sham HP, Zarepour M, Zaph C, Artis D, Nair M, Vallance BA. Goblet Cell Derived RELM- β Recruits CD4+ T Cells during Infectious Colitis to Promote Protective Intestinal Epithelial Cell Proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005108 [PMID: 26285214]

应用要点

在对结肠的研究中发现,结肠内黏液层的结构和功能破坏,使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应,这或许能成为新的UC的病理生理模型,为该病的发病机制提出更明确地解释,以及给UC等肠道炎症性疾病的研究和治疗提供全新的思路。

■ 名词解释

内黏液层: 胃和结肠的黏液层为两层结构, 对于结肠来说外层疏松, 其中寄居有大量的肠道微生物; 内层紧密, 几乎无肠道微生物的寄居. 该黏液层的存在使肠黏膜上皮细胞并不与大量肠道微生物直接接触.

DOI: 10.1371/journal.ppat.1005108]

18 Busch RA, Heneghan AF, Pierre JF, Neuman JC, Reimer CA, Wang X, Kimple ME, Kudsk KA. Bombesin Preserves Goblet Cell Resistin-Like Molecule β During Parenteral Nutrition but Not Other Goblet Cell Products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 1042-1049 [PMID: 25934045 DOI: 10.1177/0148607115585353]

19 Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 315-337 [PMID: 16614252 DOI: 10.1128/CMR.19.2.315-337.2006]

20 Dharmani P, Srivastava V, Kissoon-Singh V, Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J Innate Immun* 2009; 1: 123-135 [PMID: 20375571 DOI: 10.1159/000163037]

21 McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113 [PMID: 18623167 DOI: 10.1002/ibd.20539]

22 Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1131S-1141S [PMID: 11393191]

23 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]

24 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 350

25 刘玉婷, 郝微微, 厉娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳. 溃疡性结肠炎与肠道菌群研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2802-2807

26 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]

27 Moncada DM, Kammanadiminti SJ, Chadee K. Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends Parasitol* 2003; 19: 305-311 [PMID: 12855381 DOI: 10.1016/S1471-4922(03)00122-3]

28 Fukata M, Abreu MT. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 680-687 [PMID: 19828376 DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.006]

29 Bhinder G, Stahl M, Sham HP, Crowley SM, Morampudi V, Dalwadi U, Ma C, Jacobson K, Vallance BA. Intestinal epithelium-specific MyD88 signaling impacts host susceptibility to infectious colitis by promoting protective goblet cell and antimicrobial responses. *Infect Immun* 2014; 82: 3753-3763 [PMID: 24958710 DOI: 10.1128/IAI.02045-14]

30 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M' rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]

31 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]

32 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]

33 白爱平. 炎症性肠病肠黏膜屏障损伤机制. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3187-3191

34 Harrison TR, Longo DL. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013: 1003-1004

35 Vaiphei K, Saha M, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Goblet cell status in idiopathic ulcerative colitis--implication in surveillance program. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 16-21 [PMID: 15471116]

36 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.21611]

37 García-Posadas L, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Storr-Paulsen T, Diebold Y, Dartt DA. Interaction of IFN- γ with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 206-217 [PMID: 26129651 DOI: 10.1038/mi.2015.53]

38 Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Grine L, Lodens S, Van Wonterghem E, De Rycke R, De Geest N, Hassan B, Libert C. TNFR1-induced lethal inflammation is mediated by goblet and Paneth cell dysfunction. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 828-840 [PMID: 25425265 DOI: 10.1038/mi.2014.112]

39 Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y. Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2011; 28: 573-578 [PMID: 21667014 DOI: 10.3892/ijmm.2011.718]

40 Leiper K, Campbell BJ, Jenkinson MD, Milton J, Yu LG, Democratis J, Rhodes JM. Interaction between

- bacterial peptides, neutrophils and goblet cells: a possible mechanism for neutrophil recruitment and goblet cell depletion in colitis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 395-402 [PMID: 11566077 DOI: 10.1042/CS20010078]
- 41 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. *现代生物医学进展* 2010; 10: 3160-3165
- 42 Lan A, Andriamihaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, Davila AM, Walker F, Tomé D, Blachier F. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 91-98 [PMID: 25459886 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.007]
- 43 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
- 44 Johansson ME, Hansson GC. Mucus and the goblet cell. *Dig Dis* 2013; 31: 305-309 [PMID: 24246979 DOI: 10.1159/000354683]
- 45 Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4659-4665 [PMID: 20615996 DOI: 10.1073/pnas.1006451107]
- 46 Fu J, Wei B, Wen T, Johansson ME, Liu X, Bradford E, Thomsson KA, McGee S, Mansour L, Tong M, McDaniel JM, Sferra TJ, Turner JR, Chen H, Hansson GC, Braun J, Xia L. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1657-1666 [PMID: 21383503 DOI: 10.1172/JCI45538]
- 47 Boland CR, Lance P, Levin B, Riddell RH, Kim YS. Abnormal goblet cell glycoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study. *Gut* 1984; 25: 1364-1371 [PMID: 6510769 DOI: 10.1136/gut.25.12.1364]
- 48 Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, Hansson GC. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9298-9303 [PMID: 16754877 DOI: 10.1073/pnas.0600623103]
- 49 van der Post S, Subramani DB, Bäckström M, Johansson ME, Vester-Christensen MB, Mandel U, Bennett EP, Clausen H, Dahlén G, Sroka A, Potempa J, Hansson GC. Site-specific O-glycosylation on the MUC2 mucin protein inhibits cleavage by the Porphyromonas gingivalis secreted cysteine protease (RgpB). *J Biol Chem* 2013; 288: 14636-14646 [PMID: 23546879 DOI: 10.1074/jbc.M113.459479]
- 50 Subramani DB, Johansson ME, Dahlén G, Hansson GC. Lactobacillus and Bifidobacterium species do not secrete protease that cleaves the MUC2 mucin which organises the colon mucus. *Benef Microbes* 2010; 1: 343-350 [PMID: 21831773 DOI: 10.3920/BM2010.0039]

同行评价

肠黏膜上皮细胞表面的黏液层是肠黏膜屏障的重要组成部分, 结肠的黏液层以黏蛋白MUC2为主. 内黏液层的黏蛋白渗透性改变后伴随的细菌定植可能是结肠炎发展的早期步骤. 活动性UC患者MUC2产生及分泌减少. 本文对内黏液层与UC发病机制的联系进行了综述, 将其归纳为黏蛋白MUC2糖基破坏和网状结构破坏, 对黏蛋白MUC2与UC发病机制关系进行了论述.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



功能性消化不良的相关研究进展

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张晶, 吴溪玮

背景资料

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 具有较高的发病率, 消化不良患者行内镜检查发现FD占70%以上。根据罗马III的诊断标准, FD在普通人群中的发病率5.3%-20.4%, 而FD的发病与多种因素相关, 同时存在不同地治疗方法。

汪龙德, 毛兰芳, 甘肃中医药大学附属医院脾胃病科 甘肃省兰州市 730020

杜晓娟, 张晶, 吴溪玮, 甘肃中医药大学中医临床学院 甘肃省兰州市 730000

汪龙德, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病的中医药防治研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360540; 甘肃省中医药管理局基金资助项目, Nos. GZK-2012-31, GZK-2013-29; 甘肃省科技厅自然科学基金资助项目, No. 1212RJZA081; 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室基金资助项目, No. ZDSYS-KJ-2013-003.

作者贡献分布: 本文写作由汪龙德与毛兰芳完成; 杜晓娟、张晶及吴溪玮审校。

通讯作者: 毛兰芳, 住院医师, 730020, 甘肃省兰州市嘉峪关西路732号, 甘肃中医药大学附属医院脾胃病科。
sue19890129@163.com

收稿日期: 2016-09-14
修回日期: 2016-11-03
接受日期: 2016-11-09
在线出版日期: 2017-01-08

Research progress on functional dyspepsia

Long-De Wang, Lan-Fang Mao, Xiao-Juan Du, Jing Zhang, Xi-Wei Wu

Long-De Wang, Lan-Fang Mao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730020, Gansu Province, China

Xiao-Juan Du, Jing Zhang, Xi-Wei Wu, School of Clinical Chinese Medicine, Gansu Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360540; Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, Nos. GZK-2012-31 and GZK-2013-29; Natural Science

Foundation of Gansu Provincial Science and Technology Department, No. 1212RJZA081; Fund of Key Laboratory of TCM Pharmacology and Toxicology of Gansu Province, No. ZDSYS-KJ-2013-003.

Correspondence to: Lan-Fang Mao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu Traditional Chinese Medicine University, 732 Jiayuguan West Road, Lanzhou 730020, Gansu Province, China. sue19890129@163.com

Received: 2016-09-14
Revised: 2016-11-03
Accepted: 2016-11-09
Published online: 2017-01-08

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is considered to be a series of integrated responses to dysfunction of the brain-gut axis caused by a combination of biological factors and socio-psychological factors. Gastrointestinal motility disorder and mental emotional disorder are important factors leading to the development of FD, and abnormal function of the brain-gut axis is the core mechanism of FD pathogenesis. The high incidence of FD has caused a high degree of attention. In this paper, we will review the latest advances in the understanding of the pathogenesis of FD and in its treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Brain-gut axis; Gastrointestinal motility disorder; Mental emotional disorders; Research progress

Wang LD, Mao LF, Du XJ, Zhang J, Wu XW. Research progress on functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 84-90 URL: <http://www.>

同行评议者

沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 徐辉, 主任医师, 成都军区总医院消化内科

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)被认为是生物因素和社会心理因素复合作用下,引起脑肠轴功能失调的一系列综合反应.胃肠动力障碍与精神情志障碍是导致FD发病的重要因素,脑肠轴功能异常是发病的核心机制. FD的高发病率已引起高度的重视,因此本文综述了FD在发病机制和治疗方面最新的研究进展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 功能性消化不良; 脑肠轴; 胃肠动力障碍; 精神情志障碍; 研究进展

核心提要: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病与多种因素相关,胃肠动力障碍与精神情志障碍是脑肠轴功能障碍的直接体现,明确FD的发病机制及其选择合理的治疗方法对FD的治疗必不可少.

汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张磊, 吴溪玮. 功能性消化不良的相关研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 84-90 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/84.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.84>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种排除了器质性、代谢性或系统性,伴有特异性上腹痛、餐后饱胀不适、早饱、上腹烧灼感、恶心、呕吐、嗝气等症状,在6 mo的时间内至少发生1次/wk的功能性胃肠病^[1]. FD是消化不良最常见的病因,消化不良患者行内镜检查发现FD占70%以上. 根据罗马Ⅲ的诊断标准, FD在普通人群中的发病率5.3%-20.4%,但因地域不同存在一定的差异性, FD在日本的发病率21.9%, 韩国为46.0%, 澳大利亚为24.4%, 亚洲为8%-23%^[2,3]. 我国FD的发病率广东为18.20%, 天津为23.29%, 台湾为11.80%, 香港为18.40%^[4].

1 FD的病因及发病机制

现代医学认为FD的发病因素与发病机制多元化且尚未阐明,主要有胃肠动力障碍、精神

心理因素、胃肠激素的改变、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、炎症相关、内脏高敏感性、特定基因型改变与遗传易感性、早期生活应激等观点^[5,6]. FD的发病是生物因素和社会心理因素复合作用的体现,脑肠轴功能的失调是FD发病的核心机制. 脑肠轴^[7,8]的调节功能主要体现在一方面不同发病因素发起的各种信号从肠道传递到中枢神经系统(central nervous system, CNS), CNS整合各种传入信号后通过肠神经链和神经-内分泌系统传递到胃肠道内的各种靶细胞,调控胃肠道的感觉、动力和分泌,另一方面通过内脏作用又反作用于中枢的痛觉、情绪和行为. 其中,胃肠动力障碍与精神情志障碍是生物因素和社会心理因素的直观表现,胃肠激素分泌异常是脑肠轴功能失调的在胃肠道的直接体现.

1.1 胃肠动力障碍 胃肠道动力障碍是FD发病的重要机制,胃肠动力不足为FD最直接的表现,其作用机制与胃排空延迟、餐后胃底容受性舒张受限及胃对容量扩张的敏感性增加有关. 目前研究^[9]已经证实FD患者出现餐后胃底的过度时相性收缩,引起胃底张力增高,可能与餐后上腹不适相关. 大量动物实验电生理监测也证实了这一点,程秋实等^[10]采用夹尾刺激配合饮食节制的方法造模,发现FD模型大鼠的胃肠电生理活动明显低于正常组大鼠,体表胃电图的研究也报告了FD患者胃肌电活动明显减弱,主要表现为频率、振幅等的显著性改变,报告已证实约为30%的FD患者表现为胃排空延迟^[11,12]; FD患者的胃排空较健康人明显减慢,并且胃排空延缓在女性患者和有饱胀、恶心和呕吐症状的患者中更常见^[13]; 因此,治疗FD的关键在改善胃排空障碍. 但最新有学者认为快速胃排空障碍可能比胃排空延迟更容易引起FD^[14]. 饮食刺激等因素常导致食管下括约肌一过性松弛引起胃底容受性舒张受限,因此,胃肠动力减弱引起的FD常与胃食管反流病重叠发生^[15].

1.2 精神心理因素 FD是一种典型的身心疾病,多数情况下FD多伴有不同程度的焦虑、抑郁、躯体化等精神障碍,这些异常精神障碍主要来源于神经官能症、植物神经功能紊乱和焦虑、躯体疾病、不良生活应激事件、异常个性特征和应对方式等^[16]. FD患者常伴有不同程度地心理压力,尤以焦虑/抑郁明显,部分患

■ 研究前沿

FD被认为是生物因素和社会心理因素复合作用下,引起脑肠轴功能失调的一系列综合反应. 胃肠动力障碍与精神情志障碍是导致FD发病的重要因素,脑肠轴功能异常是发病的核心机制.

■ 相关报道

现代医学认为FD的发病因素与发病机制多元化且尚未阐明, 主要有胃肠动力障碍、精神心理因素、胃肠激素的改变、幽门螺杆菌感染、炎症相关、内脏高敏感性、特定基因型改变与遗传易感性、早期生活应激等观点。

者可能先于疾病发作, 而其他患者则发生在消化系症状出现之后, 这可能与胃肠道通过植物神经系统传入到CNS引起脑功能紊乱有关。

心理干预可改善FD患者的消化不良症状, 抗焦虑或抗抑郁治疗对FD亦有一定疗效, FD患者平均抑郁症状指数显著增高, 并且症状的加重与心理因素有关^[17]。研究采用生活事件量表、焦虑自评量表和抑郁自评量表研究^[18]发现FD患者组各项分值均显著高于健康对照组。精神心理因素通过下丘脑及内分泌、酶及免疫系统和神经递质等途径直接或间接影响胃肠激素的释放, 调节胃肠运动感觉功能。李迎春等^[19]研究提示FD患者存在自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能异常, 而伴随抑郁和/或焦虑状态的FD患者更易出现ANS功能受损。吴改玲等^[20]也通过研究认为存在抑郁和焦虑状态的FD患者更易出现自主功能受损, 从而影响胃肠道的感觉和运动。国外有研究^[21]对接受胃排空检查的患者开展了一项全面的心理评估, 此项研究共纳入209例患者, 其中约有151例患者(72%)满足罗马III FD的标准。研究发现整个小组的患者在抑郁、焦虑、躯体化、感知压力的程度及情绪障碍较正常人群标准要高, 同时还发现满足罗马III标准的FD患者症状严重程度及求医行为明显高于其他消化不良患者。因此, FD患者对心理障碍的评估可能会提高诊断, 找到合适的治疗方案。

1.3 脑肠轴功能障碍与胃肠激素改变 脑-肠轴是将CNS、肠神经系统及ANS连接的一种神经双向通路, 机体通过脑-肠轴之间神经-内分泌网络的双向环路进行脑肠互动, FD及肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的发病与脑肠轴功能的异常相关^[22]。脑肠轴功能障碍可以引起脑肠肽水平的异常表达, 其主要在血浆、下丘脑、脊髓背根及胃肠壁中出现脑肠肽的异常表达。脑肠肽主要分为胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽3种, 是内分泌细胞分泌的小分子物质。毛兰芳等^[23]系统回顾发现与FD的发病与多种脑肠肽相关, 尤以胃肠激素水平改变最为显著。BGP是连接和调控脑肠互动的中间环节, 不仅调节情绪障碍, 并且对胃肠道运动、感觉和分泌功能具有调节作用^[24]。动物实验研究^[25]证实FD模型大鼠不仅胃排空障碍, 同时降低血清一氧化氮的含量; 大量临床研究^[26]也发现FD患者血浆和胃黏膜组织中胆

囊收缩素、胃促生长素、血管活性肠肽等胃肠激素的含量发生了改变。脑肠轴对FD的调节机制主要通过多种复合因素共同作用, 因此, 脑肠轴功能的异常被认为是导致FD发生的核心机制。

1.4 感染与炎症相关因素 胃肠道感染后会导致IBS也可能会引起FD, 沙门氏菌、大肠杆菌、空肠弯曲菌、贾第鞭毛虫及诺如病毒都可能会诱发FD, 然而尚未有任何微生物符合科赫法则, 胃肠炎患者也可引起FD或FD合并IBS。因此, 有学者^[27]提出这样的假设, 当消化系统感染累及近端小肠和胃时可出现FD, 累及远端小肠和结肠时可出现IBS, 当累及全消化系统时可出现FD与IBS的重叠综合征。

另一引起FD的感染性因素可能是*H. pylori*的感染, 约有5%的消化不良由*H. pylori*的感染引起, 目前对*H. pylori*感染作为FD的致病因素尚存在一定地争议。最新的指南或共识未有足够的科学依据证明两者之间的相关性, 然而部分患者根除*H. pylori*后症状得到了长期缓解。一项评估根除*H. pylori*治疗效果的前瞻性研究显示^[28], 根除*H. pylori*治疗可明显改善上腹痛及上腹烧灼感, 而对早饱感与餐后饱胀不适未见疗效。因此, 根除*H. pylori*治疗的效果在上腹痛综合征中更为显著。

在约有40%的FD患者中发现同时存在十二指肠炎, 特别是十二指肠嗜酸性粒细胞的增多, 部分患者可伴有过多的嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞脱颗粒与神经毗连, 十二指肠嗜酸性粒细胞的增多与吸烟、早饱感以及疼痛相关^[29]。因此, 器质性机制可能参与了部分FD患者症状的改善。

1.5 内脏高敏感性 FD患者对疼痛、餐后饱胀不适等刺激的阈值明显偏低, 称为内脏的敏感性增高, 这种高敏感性呈弥漫性及多部位分布, 在FD患者中以温度、胃酸等机械性扩张和化学性刺激为主。因此, FD患者服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和H₂受体拮抗剂后能够明显缓解症状。一项关于内脏高敏感性的研究^[30]证实了FD患者躯体耐受程度明显低于正常人群, 这与机体内脏感觉调节功能失常密切相关。

1.6 特定基因型改变与遗传易感性因素 FD的发病受遗传因素的影响, Kourikou等^[31]系统回顾了与胃肠感觉与运动、相关炎症及免疫

等相关的基因型, 证实G-蛋白 β_3 亚族基因825是最早发现与FD相关的基因, 随后5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT₄)转运体、白介素-17F、巨噬细胞迁移抑制因子等被人

与FD的发生有一定地相关性, 但由于FD的亚型、样本量、地域、种族及环境因素的差异性, 目前尚未有足够的证据证实FD与遗传因素之间的关联性。

1.7 生活应激 生活应激在FD的发病中发挥重要作用, 食物不耐受或过敏可能诱发FD, 高脂饮食通过改变胃肠激素的水平来影响胃十二指肠的病理生理机制^[32]。胃液中存在胃生物菌群, 晨起空腹时FD患者胃液中的细菌群落明显高于正常人, 摄取不同种类的食物会导致胃菌群的不同。同时, 婚姻状态、个性特点、睡眠状态均可影响FD患者的症状, 但生活应激并不会影响生存质量, 有针对性调查证明, 减少压力与忧虑及合理饮食(少量、规律、低脂)有益于减轻FD的症状, 因此, FD是一种生活应激诱导的综合征^[33,34]。

2 FD的治疗

2.1 药物治疗

2.1.1 胃肠促动力剂: 大部分FD患者主要表现为胃动力障碍和胃底容受性舒张的异常, 因此, 对FD的治疗主要以促动力为主, 已在包含27项随机试验^[35]的Meta分析中被证实胃肠促动力剂的疗效优于安慰剂。临床常见的促进胃肠动力药主要包括多巴胺D₂受体拮抗剂、5-HT₄受体激动剂、阿片受体拮抗剂、胃动素受体激动剂及其衍生物等4大类。

目前临床多使用莫沙必利等5-HT₄受体激动剂, 莫沙必利主要通过兴奋肠肌间神经丛节前和节后神经元的5-HT₄受体。莫沙必利起效迅速, 特异性地作用于上消化道, 间接增加乙酰胆碱的释放, 增强胃肠道平滑肌的蠕动和收缩, 增加胃与十二指肠收缩和胃与十二指肠协调运动, 促进胃十二指肠排空, 有效解除上消化道动力障碍症状。可显著改善FD患者上腹痛、早饱、餐后饱胀不适、恶心呕吐、嗝气等症状^[36]。孙光裕等^[37]发现西甲硅油联合莫沙必利治疗组总有效率为89.1%, 明显优于对照组(75.9%), 有显著性差异($P<0.05$); 其中特别对餐后饱胀不适的疗效与对照组比较, 有显著性差异($P<0.01$)。

最新研究^[38]发现乙酰胆碱酯酶抑制剂阿考替胺可明显改善餐后饱胀不适、早饱感等症状, 不仅能促进胃肠动力, 同时还具有改善胃底容受性舒张的作用, 且具有不良反应少、耐药性低的特点。目前, 在日本的多项临床试验中证实了阿考替胺的有效性及其安全性, 该药在日本已被批准用于FD, 而在西方国家正在进行3期药物临床试验。

2.1.2 根除H. pylori: 临床发现FD患者常伴有H. pylori感染, 一项为期随访12 mo的随机对照研究^[39]证实根除H. pylori感染能够提高FD的疗效, 因此临床上FD患者可先进行¹⁴C/¹³C呼气试验等检查, 若阳性者可予根除治疗。“京都全球共识”^[40]推荐慢性胃炎伴消化不良患者应根除H. pylori感染, 主要采用四联疗法(1种PPI联合2种抗生素及1种铋剂), 但胃内PH值对抗生素的敏感性及其H. pylori的根除率有一定地影响, 因此在根除时应个体化治疗并且需要足量足疗程治疗。同时, 益生菌可以减少胃肠道菌群易位、耐药菌生长等抗生素相关不良反应, 联合使用益生菌可提高H. pylori的根除率^[41]。国内常采用三联疗法联合中药根除H. pylori感染取得了很好的临床疗效, 王宁等^[42]采用三联疗法联合一种中药复方根除H. pylori感染有效率达到84%。因此, FD患者出现H. pylori感染时, 有必要对其进行根除治疗。但最新有研究发现^[43]根除H. pylori感染不能完全改善FD的症状, 但能够改善腹痛和呕吐的症状。

2.1.3 抑酸治疗: 胃酸分泌过多影响胃的敏感性, 因此, 抑酸药物PPI和H₂受体拮抗剂依然是治疗FD的一线药物, 且疗效相当^[44], 但PPI治疗伴有溃疡型或反流型的FD患者有效, 而对以胃肠动力障碍为主的FD患者治疗效果并不佳。患者CYP_{2C19}基因的多态性^[45]可影响某些抑酸药物的代谢, 因此临床使用时多选用雷贝拉唑及埃索美拉唑等稳定、疗效高的PPI。

2.1.4 抗焦虑/抑郁药: FD患者常伴有焦虑/抑郁等表现, 所以有学者建议将抗焦虑/抑郁药作为FD的二线或三线治疗, 临床常用抗焦虑药联合抗抑郁药治疗FD, 目前主要包括苯二氮草类、三环类、选择性5-HT₄再摄取抑制药及黛力新(氟哌噻吨美利曲辛)。临床及研究^[46]发现, 抗抑郁药联合普瑞巴林或加巴喷丁可以缓解部分患者疼痛的症状, 但阿片类药物并不建议使用, 主要因为阿片类药物不但没有治疗作用, 还可

■ 创新盘点

FD研究是功能性胃肠病研究领域的热点, 本文基于脑肠轴角度探讨了胃肠动力障碍与精神情志障碍在FD中重要作用, 并论述了其他相关发病因素及其治疗, 为FD的临床诊疗提供了一定地理论依据。

应用要点

FD是临床常见的功能性胃肠病, FD的高发病率已引起高度的重视, 因此本文综述了FD在发病机制和治疗方面最新的研究进展。

能导致依赖、治疗失败或麻醉品肠道综合征等不良反应。

氟哌噻吨与盐酸美利曲辛在抗焦虑与抑郁的同时具有相互拮抗作用, 主要表现在作用于突触间隙时前者促进多巴胺的合成与释放, 后者可增加单胺类递质的含量, 明显降低了不良反应; 研究^[47]证明黛力新治疗轻中度的焦虑/抑郁具有良好的临床疗效。近10年的大型临床试验研究证实抗焦虑/抑郁药治疗FD的有效性, 但目前并没有足够证据支持所有FD患者对焦虑/抑郁或者应用抗焦虑/抑郁药治疗进行筛查。

2.1.5 微生物制剂: FD患者胃液中存在菌群失调, 益生菌能够调节菌群的失调, 从而促进胃内生态环境的平衡, 研究^[48]发现LG21酸奶能够改变胃菌群的失调。

2.2 其他治疗 鉴于多数药物治疗效果有限, 为改善症状提高生活质量, 约50%的患者需要其他治疗方式。临床上对于标准药物治疗无效的患者, 医生多常采用补充和替代治疗, 抑酸药联合促动力药对部分患者有效, 伴有心境障碍者采用心理疗法联合药物治疗有一定地疗效, 但目前心理治疗方面的研究仍相当缺乏, 所以有必要进一步研究心理疗法治疗FD的有效性^[49]。

3 预后

FD是一种慢性、迁延性的功能性疾病, FD患者一开始可能无明显症状, 但随着疾病的复发症状会随之发作。来自一组人群为基础的数据显示^[50], 在长期的随访中, 约15%-20%的FD人群会有持续性症状, 50%的FD人群症状消退, 在剩余30%-35%的FD患者中症状会有波动, 也可能会符合其他功能性胃肠病的诊断标准。因此, 尽管FD具有长期的属性和一定地波动性, 但没有证据显示他会降低生存期。但对于FD患者仍然需要进行一定地宣教, 要求患者必须有良好的生活习惯, 包括规律休息、合理饮食、调畅情绪等。

FD研究是功能性胃肠病研究领域的热点, 本文基于脑肠轴角度探讨了胃肠动力障碍与精神情志障碍在FD中重要作用, 并论述了其他相关发病因素及其治疗, 为FD的临床诊疗提供了一定地理论依据。

4 参考文献

1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*

2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]

2 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-329 [PMID: 26095436 DOI: 10.5056/jnm14165]

3 Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]

4 Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, Bazzoli F. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1302-1311 [PMID: 20074574 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.057]

5 Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 447-457 [PMID: 25257470 DOI: 10.5056/jnm14080]

6 Lee JY, Kim N, Kim GH, Kim GH. Comparing the Areas of Interest in the Field of Functional Gastrointestinal Disorder and Neurogastroenterology and Motility Between the East and the West. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 503-510 [PMID: 26351091 DOI: 10.5056/jnm15060]

7 Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-933 [PMID: 16948804 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03078.x]

8 Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation* 2008; 11: 249-259 [PMID: 19844605 DOI: 10.1111/j.1525-1403.2008.00172.x]

9 Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 511-529 [PMID: 11813507]

10 程秋实, 汪龙德, 毛兰芳, 刘俊宏. 平胃胶囊对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠胃肠动力及脑肠肽的影响. *时珍国医药* 2015; 8: 1804-1807

11 Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Iwakiri K, Sakamoto C. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009; 79: 65-72 [PMID: 19246923 DOI: 10.1159/000205740]

12 Kayar Y, Danalioglu A, Kafee AA, Okkesim S, Senterk H. Gastric myoelectrical activity abnormalities of electrogastrography in patients with functional dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 415-420 [PMID: 27782888 DOI: 10.5152/tjg.2016.16281]

13 Naphthali K, Koloski N, Walker MM, Talley NJ. Women and functional dyspepsia. *Womens Health (Lond)* 2016; 12: 241-250 [PMID: 26901578 DOI: 10.2217/whe.15.88]

14 Olofsson S. Isoelectric focusing of herpes simplex virus. *Arch Virol* 1975; 49: 93-98 [PMID: 2144 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06627.x]

15 Chirila I, Morariu ID, Barboi OB, Drug VL. The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk J*

- Gastroenterol* 2016; 27: 73-80 [PMID: 26728864 DOI: 10.5152/tjg.2015.150238]
- 16 Sobański JA, Klasa K, Mielimaka M, Rutkowski K, Dembińska E, Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Popiolek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry - what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 222-228 [PMID: 26759629 DOI: 10.5114/pg.2015.51213]
 - 17 Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann* 2009; 38: 279-282 [PMID: 19476301]
 - 18 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2011; 73: 648-655 [PMID: 21949416 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31822f32bf]
 - 19 李迎春, 赵宝龙, 周红, 王军, 王萍, 王井红. 心理状态变化与自主神经功能改变及胃电节律紊乱在功能性消化不良中的相互关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2063-2066
 - 20 吴改玲, 蓝宇. 符合罗马Ⅲ标准FD患者心理测试及自主神经功能观察44例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1473-1477
 - 21 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
 - 22 Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592-600 [PMID: 27444264 DOI: 10.1111/apt.13738]
 - 23 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 570-576
 - 24 Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4214-4220 [PMID: 23864786 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4214]
 - 25 Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, Piao JH, Li X, Gao L, Wang XQ. Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 1067-1070 [PMID: 23847959]
 - 26 Liu J, Li F, Tang XD, Ma J, Ma X, Ge DY, Li GM, Wang Y. XiangshaLiujunzi decoction alleviates the symptoms of functional dyspepsia by regulating brain-gut axis and production of neuropeptides. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 387 [PMID: 26508134 DOI: 10.1186/s12906-015-0913-z]
 - 27 Brown H, Cartwright R. Re: The Relationship Between Irritable Bowel Syndrome, Functional Dyspepsia, Chronic Fatigue and Overactive Bladder Syndrome: A Controlled Study 6 Years After Acute Gastrointestinal Infection. *Eur Urol* 2015; 68: 1099-1100 [DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.048]
 - 28 Piriyaopong K, Tangaroonsanti A, Mahachai V, Vilaichone RK. Helicobacter pylori infection impacts on functional dyspepsia in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10887-10891 [PMID: 25605196 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.24.10887]
 - 29 Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1853-1863 [PMID: 26535514 DOI: 10.1056/NEJMr1501505]
 - 30 Wilder-Smith CH, Li X, Shen L, Cao Y, Ho KY, Wong RK. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 489-498 [PMID: 24351013 DOI: 10.1111/nmo.12291]
 - 31 Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682 [PMID: 26167069 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7672]
 - 32 Khodarahmi M, Azadbakht L. Dietary fat intake and functional dyspepsia. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 76 [PMID: 27195249 DOI: 10.4103/2277-9175.180988]
 - 33 Shimpuku M, Futagami S, Tajima N, Yamawaki H, Maruki Y, Kodaka Y, Nagoya H, Gudis K, Kawagoe T, Sakamoto C. Impact of eating attitude and impairment of physical quality of life between tertiary clinic and primary clinic functional dyspepsia outpatients in Japan. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 506-515 [PMID: 25273121 DOI: 10.5056/jnm14015]
 - 34 Chen Y, Wang C, Wang J, Zheng L, Liu W, Li H, Yu S, Pan B, Yu H, Yu R. Association of Psychological Characteristics and Functional Dyspepsia Treatment Outcome: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5984273 [PMID: 27547220 DOI: 10.1155/2016/5984273]
 - 35 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310 [PMID: 17295758 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x]
 - 36 吴宗英, 王一平, 曾超. 莫沙必利治疗功能性消化不良的系统评价. *中国循证医学杂志* 2006; 6: 790-802
 - 37 孙光裕, 林伟琦. 西甲基油联合莫沙必利治疗功能性消化不良. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 375-377
 - 38 Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion* 2011; 84: 261-268 [PMID: 21934307 DOI: 10.1159/000332404]
 - 39 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
 - 40 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读. *胃肠病学* 2015; 20: 449-456

■名词解释

功能性消化不良(FD): 消化不良最常见的病因, 根据罗马Ⅲ标准, FD是具有上腹痛、上腹烧灼感、早饱、餐后饱胀、恶心、呕吐及嗝气等起源于胃十二指肠区域的一种或多种症状, 在6 mo的时间内至少发生1次/wk, 并除外其他可以解释上述症状的器质性、系统性或代谢性疾病。

同行评价

本文对FD的发病机制、治疗进行了综述,具有一定的临床参考价值.

41 Jodaki A, Sahraie A, Yasemi M, Peyman H, Yasemi MR, Hemati K. Helicobacter pylori eradication effect on patients with functional dyspepsia symptoms. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 148-154 [PMID: 27091036]

42 王宁, 汪龙德. 平胃胶囊治疗脾胃湿热型耐药幽门螺杆菌相关性胃炎疗效观察. *中国中医药信息杂志* 2011; 18: 78-79

43 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]

44 Tomita T, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Role of acid in functional dyspepsia. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 1202-1208 [PMID: 26165081]

45 Klieber M, Oberacher H, Hofstaetter S, Beer B, Neururer M, Amann A, Alber H, Modak A. CYP2C19 Phenoconversion by Routinely Prescribed Proton Pump Inhibitors Omeprazole and Esomeprazole: Clinical Implications for Personalized Medicine. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 426-430 [PMID: 26159874 DOI: 10.1124/jpet.115.225680]

46 Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015 Nov 13. [Epub ahead of print] [PMID: 26567029 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310721]

47 郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏. 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 324-327

48 Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3: e000109 [PMID: 27752337 DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000109]

49 Lacy BE, Talley NJ, Locke III GR, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, Abraham BP, Howden CW, Moayyedi P, Prather C. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 3-15

50 Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, Voiosu MR. Functional dyspepsia today. *Maedica (Buchar)* 2013; 8: 68-74 [PMID: 24023602]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

消息

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较

郑伟, 张云

郑伟, 张云, 江苏大学附属宜兴医院肝胆外科 江苏省宜兴市 214200

郑伟, 主治医师, 主要从事肝胆胰腹腔镜外科及术后快速康复方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由郑伟与张云设计; 研究过程由郑伟操作完成、张云质控; 数据分析及论文写作由郑伟完成。

通讯作者: 张云, 主任医师, 214200, 江苏省宜兴市通真观路75号, 江苏大学附属宜兴医院肝胆外科。
 staff784@yxph.com
 电话: 0510-87921241

收稿日期: 2016-10-08
 修回日期: 2016-11-08
 接受日期: 2016-11-14
 在线出版日期: 2017-01-08

Efficacy of primary duct closure vs T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis

Wei Zheng, Yun Zhang

Wei Zheng, Yun Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing 214200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yun Zhang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, 75 Tongzhenguan Road, Yixing 214200, Jiangsu Province, China. staff784@yxph.com

Received: 2016-10-08
 Revised: 2016-11-08
 Accepted: 2016-11-14
 Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To compare the clinical efficacy of primary suture and T tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) in elderly patients with choledocholithiasis.

METHODS

The clinical data for 67 elderly patients with choledocholithiasis undergoing LCBDE from January 2011 to December 2016 were analyzed retrospectively. Of the 67 patients, 34 underwent primary duct closure and 33 underwent T-tube drainage after choledochotomy. Security and postoperative complications between the two groups were compared.

RESULTS

There were no significant differences in operative time, intraoperative blood loss, or time of removal of abdominal drainage tube between the two groups ($P > 0.05$). Primary duct closure was significantly superior to T-tube drainage with regard to time to first exhaust ($2.0 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$) and postoperative hospital stay ($9.6 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$). In the primary duct closure group, postoperative bile leakage and recrudescence calculus occurred in one case each. In the T-tube drainage group, two cases suffered from electrolyte disturbance and one case from retained calculus. There was no significant difference in postoperative complications between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Primary duct closure following LCBDE is safe and effective under the premise of following

背景资料

随着我国社会的老龄化,老年胆道结石疾病患者日趋增多。鉴于老年患者手术及麻醉难度风险的大,术后并发症多。腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)这一微创性治疗一定程度上提高了老年患者手术的安全性,加快了术后康复,在临床逐渐广泛应用。

同行评议者

靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科; 刘厚宝, 主任医师, 博士生导师, 复旦大学附属中山医院普外科; 王卫东, 主任医师, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区; 鄢林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

■ 研究前沿

近年来LCBDE这一微创术式被广泛用于胆总管结石的治疗, 但国内缺乏针对老年人群胆总管探查术后采用一期缝合或是T管引流疗效及安全性比较的临床研究。

strict surgical indication and grasping skillful technology. Patients receiving primary duct closure can achieve better quality of life compared with those undergoing T-tube drainage.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Elderly patients; Choledocholithiasis; Laparoscopy; Primary suture; T-tube drainage

Zheng W, Zhang Y. Efficacy of primary duct closure vs T-tube drainage following laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with choledocholithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(1): 91-95 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/91.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.91>

摘要

目的

比较腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)后一期缝合与T管引流治疗老年胆总管结石患者的临床疗效。

方法

回顾分析2011-2016年67例接受腹腔镜下胆总管探查术的老年胆总管结石患者的临床资料, 其中34例行一期缝合, 33例放置T管引流, 分析比较两种手术方式的安全性及术后并发症情况。

结果

两组手术时间、术中出血量及腹腔引流管拔除时间均无统计学差异($P>0.05$), 而一期缝合组肛门排气时间($2.0\text{ d}\pm 0.6\text{ d}$)、术后住院时间($9.6\text{ d}\pm 2.2\text{ d}$)明显短于T管引流组($P<0.05$)。两组术后并发症发生率无统计学差异($P>0.05$), 其中一期缝合组患者术后出现胆漏1例、结石复发1例, T管引流组术后出现水电解质紊乱2例、残余结石1例。

结论

对于老年胆总管结石患者, 在LCBDE后, 如严格掌握适应证、操作技术熟练, 一期缝合是安全、有效的, 且相对T管引流, 患者的生活质量较高。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 老年胆总管结石; 腹腔镜检查; 一期缝合; T管引流

核心提要: 本研究对腹腔镜胆总管探查后给予一期缝合或T管引流术两种手术方式进行了比较, 探讨两种术式治疗老年胆总管结石患者的临床效果、安全性差异及对患者生活质量的影响。

郑伟, 张云. 老年胆总管结石患者腹腔镜胆总管探查术后一期缝合与T管引流疗效比较. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 91-95 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/91.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.91>

0 引言

胆道结石是一种常见疾病, 由于保守治疗无法改变胆道微环境, 疗效不佳, 且易复发, 手术治疗仍是胆道结石最主要的治疗措施. 随着我国社会的老龄化, 老年胆道结石疾病患者日趋增多. 目前我国老年胆石症的发病率高达20%, 且老年患者各器官多发生退行性改变, 机体免疫力低, 代偿能力差, 对手术创伤应激明显, 使得手术、麻醉难度及风险增大, 术中术后并发症增多^[1]. 近年来, 腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)相较开腹手术, 因其微创性及较低的并发症发生率, 在临床得到广泛应用^[2,3]. 但对于LCBDE后采用一期缝合或是T管引流仍存在一定的争议, 尤其针对老年患者的研究较少. 故本文分析了老年患者在腹腔镜下胆总管探查术后分别实行一期缝合及T管引流的临床资料, 比较两者疗效, 为临床提供一定的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 本文统计了2011-2016年宜兴市人民医院行腹腔镜下胆总管切开取石的老年病例, 共67例, 其中34例行一期缝合, 33例行T管引流术。

入组标准: (1)生理年龄 ≥ 60 岁; (2)结合临床症状表现及术前常规腹部彩超、CT或MRCP检查, 明确诊断为胆总管结石, 并了解胆总管直径及结石性质、大小, 判断结石位置(是否嵌顿于胆总管下段). 排除标准: (1)存在腹腔镜手术绝对禁忌者; (2)合并胆管癌等其他胆道疾病者. 术前准备: 术前控制血压在160/100 mmHg以下, 空腹血糖在10 mmol/L以下。

1.2 方法 核对患者、手术部位和术式正确后, 全麻成功, 平卧于手术台, 常规消毒术野并铺巾, 脐正中下缘穿刺进腹, 建立CO₂气腹. 探查

■ 相关报道

目前较多学者证实, LCBDE治疗胆总管结石, 具有损伤小、恢复快的特点, 探查后采用一期缝合安全性和疗效均较好, 值得临床应用。

表1 一期缝合组与T管引流组患者术前一般临床资料比较

分组	性别(n)		年龄(岁)	胆总管直径(cm)	结石性质(n)		胆总管结石最大径(cm)	胆总管结石部位(n)			合并症率(%)		术前并发症(n)		结石嵌顿(n)
	男	女			块状结石	泥沙样结石		下段	上、中段或全段	胰腺炎	胆管炎	胰腺炎	胆管炎		
一期缝合组	12	22	69.7 ± 6.6	1.2 ± 0.2	29	5	0.9 ± 0.4	30	4	35.3	2	1	0		
T管引流组	12	21	69.8 ± 6.5	1.3 ± 0.5	31	2	1.1 ± 0.6	26	7	54.5	3	3	0		
P值	0.93		0.93	0.06	0.43		0.15	0.34			0.67		0.36	-	

胃、肝、脾脏等,明确腹腔内有无其他脏器病变等.分离暴露胆总管,距胆总管3 mm处上锁扣夹,离断胆囊动脉,离断胆总管前壁上段纵行切口(长度根据胆总管结石情况决定),置入胆道镜用取石网篮将胆总管结石取出,胆道镜检查胆总管通畅.一期缝合者用3-0可吸收线间断缝合胆总管切口.T管引流者于胆总管内置T管一根,用3-0可吸收线间断缝合固定.胆总管远端上钛夹一枚,电凝离断胆囊管,顺行切除胆囊,胆囊床电凝止血后腹腔冲洗、关腹,并常规放置腹腔引流管.

观察指标:(1)术前一般临床资料:年龄、性别、胆总管直径、胆总管下端狭窄情况、手术时间、术中出血量、肛门排气时间、术后住院时间等;(2)术后并发症(如急性胰腺炎、胆管炎)等;(3)手术相关指标:十二指肠乳头水肿情况、胆总管下端狭窄情况、脑梗塞、慢性阻塞性肺病等)、术前并发症(如急性胰腺炎、胆管炎)等;(4)术后随访:随访时间为3-18 mo,对于存在腹痛、黄疸等临床表现的患者行B超或MRCP检查,明确胆道术后情况.具观察的并发症包括胆漏、腹腔感染、切口感染、水电解质紊乱、术后并发胰腺炎、胆汁性腹膜炎、残余结石、结石复发、再入院率等.

统计学处理 使用STATA9.0统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以mean ± SD表示,采用t检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 一期缝合组与T管引流组患者术前一般情况比较无统计学差异($P > 0.05$),两组数据具有可比性(表1).

2.2 两组患者手术相关指标比较 两组术中均未见明显十二指肠乳头水肿、胆总管下端狭窄等情况.两组术中出血量相仿,一期缝合组的手术时间、腹腔引流管拔除时间较T管引流组短,但无统计学意义.而术后肛门排气时间及术后住院时间,一期缝合组明显优于T管引流组(表2).

2.3 两组患者术后并发症比较 两组患者术后并发症的发生率无明显差异:一期缝合组术后有1例患者出现胆漏(给予持续腹腔引流9 d后自愈),1例出院后结石复发(再入院手术治疗);T管引流组患者术后出现2例水电解质紊乱(低钾血症,临床给予补钾干预后恢复),1例残余结石(再入院手术治疗);两组患者均未发生腹腔感染、切口感染、术后胰腺炎、胆管炎、胆汁性腹膜炎等其他并发症(表3).

3 讨论

老年胆总管结石患者常伴有多种慢性疾病,病程中易合并胆管炎、梗阻性黄疸、胰腺炎等严重并发症,机体功能衰退,组织血管弹性差、脆性大,对外科手术耐受

创新点
本研究结合特殊人群(老年人)自身特点,详细比较分析了LCBDE后一期缝合与T管引流的利弊.

应用要点

对于老年胆总管结石患者, 严格掌握适应证, 在LCBDE后行一期缝合是安全、有效的, 且患者生活质量较高。

表 2 一期缝合组与T管引流组患者手术相关指标比较

分组	手术中观察指标				手术后恢复指标		
	十二指肠乳头	胆总管下端	手术时间	术中出血量	术后肛门排气	腹腔引流管拔除	术后住院
	水肿	狭窄	(min)	(mL)	时间(d)	时间(d)	时间(d)
一期缝合组	0	0	85.4 ± 31.4	19.3 ± 18.8	2.0 ± 0.6	7.5 ± 2.2	9.6 ± 2.2
T管引流组	0	0	90.3 ± 76.7	21.5 ± 18.9	2.4 ± 0.6	8.4 ± 2.7	11.1 ± 2.1
P值	-	-	0.57	0.63	0.01	0.19	0.01

表 3 一期缝合组与T管引流组患者术后并发症比较

分组	n	胆漏(n)	水电解质紊乱(n)	残余结石(n)	结石复发(n)	再入院率(%)
一期缝合组	34	1	0	0	1	2.9
T管引流组	33	0	2	1	0	3
P值		1	0.24	0.49	1	1

性差, 较中青年患者手术难度及风险大^[4]。

目前临床实践中, 胆总管结石患者在LCBDE后常规采用置入T管引流的方式, 其目的在于促进胆道减压, 同时有助于观察胆管及胆汁引流情况^[5], 防止胆管狭窄、胆漏等并发症的发生^[6], 为术后处理可能遗漏的胆道问题提供途径^[7]。但由于腹腔镜手术黏连轻, T管周围窦道形成慢、窦道壁薄, 使得放置T管时间较长, 一般需6 wk以上^[8,9], 影响胆汁酸的肝肠循环, 消化酶、电解质丢失明显^[10]。而老年患者大多胃肠道消化吸收功能欠佳、存在营养不良, 不利于康复。且T管携带不便, 其牵拉使术后疼痛加剧, 尤其是老年患者较难适应, 较难配合术后近早下床活动, 胃肠功能恢复减慢, 易发生感染、静脉血栓等情况^[11]。T管滑出或意外脱出拔除、T管或胆道镜检查时容易导致窦道穿孔或断裂, 造成胆汁性腹膜炎, 甚至需行二次手术^[12]。理论上, 这些弊端在一定程度上削弱了微创治疗的意义。

一期缝合一定程度上弥补了T管引流的负面效应, 另有学者提出倒刺线的应用, 相对于普通可吸收线可进一步缩短了手术时间, 且并不增加术中及术后胆漏发生率, 一定程度上可以降低老年患者腹腔镜胆总管切开取石一期缝合的手术风险, 值得尝试借鉴^[13,14]。但一期缝合术式易出现术后胆漏、胆道狭窄等情况, 故在操作过程中需重点关注以下几点: (1)胆管炎症重、胆管壁水肿明显, 或术中发现十二指肠乳头水肿、功能不全, 胆总管过细(≤0.8 cm),

胆总管下端狭窄等情况时慎行一期缝合^[15]; (2)操作轻柔、熟练, 根据结石性状, 尽可能选择胆总管前壁无血管区切开取石, 避免长时间电凝止血^[9]; (3)缝合胆管壁时采用可吸收线, 要注意间距不超过2 mm, 边距为1.0-1.5 mm^[16], 打结松紧要适宜, 间断缝合可能更具优势; (4)注意观察术后腹腔引流情况, 适当延长拔除引流管的时间, 对于发现胆漏及防治胆汁性腹膜炎的发生有一定作用。

本项研究显示, 两组手术时间、术中出血量、腹腔引流管拔除时间相仿, 侧面反应了两者手术风险及术后感染率相似。而一期缝合组术后肛门排气时间(即胃肠道功能恢复时间)、术后住院时间明显短于T管引流组, 减轻了患者的经济压力、改善了患者的生活质量。故我们认为, 老年胆总管结石患者, 在腹腔镜下胆总管切开取石后, 如条件合适, 一期缝合是安全、有效的。由于本研究总例数偏少, 临床上需进一步扩大样本量, 长期随访, 获得更可靠的数据支持, 为临床实践提供依据。

4 参考文献

- 1 王德鹏. 内镜下微创治疗老年胆总管结石的临床效果观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 76-84
- 2 钟伟, 倪谢根. 腹腔镜联合纤维胆道镜与开腹手术治疗老年胆总管结石对术后疼痛及胃肠功能的影响. 中国普通外科杂志 2015; 24: 280-283
- 3 刘阳, 王钊, 王群, 袁甲翔, 王佳辰, 申云端, 司亚卿. 高龄合并上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管探查及T管引流术的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24: 449-455
- 4 丁轶人, 江涌, 赵伟, 葛玮, 高广璧, 谭梦志. 腹腔镜

- 联合纤维胆道镜治疗老年胆总管结石108例临床体会. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 547-550
- 5 牛军, 牛卫博, 张朝阳, 寿楠海. 腹腔镜胆总管切开取石T管引流术: 15年经验回顾与展望. 中国现代普通外科进展 2007; 10: 108-111
 - 6 郭志杰. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合与T管引流治疗胆总管结石的临床疗效. 中国继续医学教育 2016; 8: 109-110
 - 7 刘双海, 汤晓东, 陈胜, 周一夫, 薛红娣, 周标, 贾竞超. 腹腔镜胆道探查术胆管一期缝合与T管引流的疗效比较. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2012; 6: 76-81
 - 8 黄长伟, 周克水, 孙伟君. 腹腔镜下胆囊切除胆总管切开取石并T管引流术60例分析. 中国社区医师(医学专业) 2013; 15: 85-86
 - 9 刘东斌, 刘家峰, 徐大华, 王悦华, 仝小刚, 郑亚民, 蔡伟, 张小丽, 王会元, 王剑, 李非. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合术治疗胆总管结石53例分析. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 524-526
 - 10 李红群. 腹腔镜胆总管切开取石术后一期缝合治疗胆总管结石的疗效分析. 河南医学研究 2016; 25: 323-324
 - 11 刘立川, 张峻, 刘伟. 腹腔镜胆总管探查术治疗老年胆总管结石. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1154-1156
 - 12 陆锦俊, 孙跃明. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合与T管引流治疗胆总管结石的临床疗效比较. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 912-916
 - 13 赵龙. 单向倒刺线在腹腔镜胆总管切开取石一期缝合术中的应用研究. 南昌: 南昌医科大学硕士学位论文, 2015
 - 14 肖宏, 孙科, 田刚, 尹思能, 李连博. 腹腔镜下倒刺缝线与可吸收缝线缝合胆总管切口的效果比较研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 40-43
 - 15 游涛建, 张炳印, 李方洪, 秦军. 胆总管结石腹腔镜下胆总管切开取石后一期缝合与T管引流近期疗效对照研究. 河北医学 2016; 22: 535-538
 - 16 田青山, 王皓, 吴新民, 郭亚民. 胆总管探查胆管一期缝合与T管引流术治疗胆总管结石的对比分析: 附80例报告. 中国普通外科杂志 2012; 21: 1016-1018

■同行评价

本文讨论了特殊人群(老年人)胆总管结石的处理, 对比了胆总管切开T管引流或一期缝合的疗效及并发症, 条理清晰, 层次分明, 逻辑合理, 有一定的创新性和实用性.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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.

FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识

黄涛, 姚红艳, 邓锋, 尔启东

背景资料

术后早期炎症性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是一种特殊类型的肠梗阻, 临床特点常不被认识, 术后长时间的胃肠功能障碍也深刻影响着临床医师的治疗信心, 是否手术、手术时机选择均很困难。因此, 认识EPISBO并探讨有效的治疗方式是亟待解决的难题。

黄涛, 尔启东, 天津市西青医院普外一科 天津市 300380

姚红艳, 天津医科大学临床医学院 天津市 300270

邓锋, 天津市西青医院普外二科 天津市 300380

黄涛, 主治医师, 主要从事普通外科基础与临床研究。

作者贡献分布: 黄涛与邓锋对此文贡献两均等; 此课题由黄涛、姚红艳、邓锋及尔启东设计; 研究过程由黄涛与邓锋操作完成; 分析工具由姚红艳提供; 数据分析由黄涛、姚红艳及尔启东完成; 本论文写作由黄涛、姚红艳、邓锋及尔启东完成。

通讯作者: 邓锋, 副主任医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院普外二科。hthyhy2005@126.com
电话: 022-27960178

收稿日期: 2016-10-08

修回日期: 2016-11-04

接受日期: 2016-11-07

在线出版日期: 2017-01-08

Accepted: 2016-11-07

Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To explore the effect of fast track surgery (FTS) on early postoperative inflammatory small bowel obstruction (EPISBO) in patients with abdominal surgery and to recognize the clinical features of EPISBO.

METHODS

The clinical data for 43 patients with EPISBO were retrospectively analyzed after abdominal operation at our hospital from March 2010 to April 2015. These patients were divided into two groups based on whether FTS was adopted or not: FTS group and routine treatment group (control group). Changes in serum C-reactive protein (CRP) and gastrointestinal dysfunction score were recorded before treatment and at 72 h after treatment and compared between the two groups. Time to first anal exhaust, time to defecation, time to recovery of bowel sound, time to stop gastrointestinal decompression, complication rate, and reoperation rate were also recorded and compared.

RESULTS

Abdominal surgery, particularly gastrointestinal surgery, is likely to be associated with EPISBO. Before treatment, serum CRP and gastrointestinal dysfunction score had no significant differences between the two groups ($P > 0.05$); however, 72 h after treatment, serum CRP and gastrointestinal dysfunction score differed significantly between the two groups ($P < 0.05$ and $P <$

Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction

Tao Huang, Hong-Yan Yao, Feng Deng, Qi-Dong Er

Tao Huang, Qi-Dong Er, the First Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, Tianjin 300380, China

Hong-Yan Yao, Clinical Medical College of Medical University of Tianjin, Tianjin 300270, China

Feng Deng, the Second Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, Tianjin 300380, China

Correspondence to: Feng Deng, Associate Chief Physician, the Second Department of General Surgery, Xiqing Hospital of Tianjin, 403 Xiqing Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. hthyhy2005@126.com

Received: 2016-10-08

Revised: 2016-11-04

同行评议者

陈平, 教授, 江苏省苏北人民医院外科; 刘宏斌, 主任医师, 兰州军区总医院普外科

0.01, respectively). After treatment, time to gastrointestinal function recovery was statistically significant between the two groups ($P < 0.01$). Main complications occurring in the two groups were bleeding and recurrent intestinal obstruction. The overall complication rate was 13.04% for the FTS group and 35.00% for the control group, and the reoperation rates were 4.35% and 15.00%, respectively. No intestinal fistula occurred in the FTS group.

CONCLUSION

EPISBO is a kind of inflammatory intestinal obstruction that can be cured by non-operative treatment. FTS plays a significant role in improving the prognosis of EPISBO and accelerating EPISBO recovery.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fast track surgery; Early postoperative inflammatory bowel obstruction; Prognosis; Cognition

Huang T, Yao HT, Deng F, Er QD. Effect of fast track surgery on early postoperative inflammatory small bowel obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 96-101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/96.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.96>

摘要

目的

探讨快速康复外科(fast track surgery, FTS)理念对腹部外科术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)的疗效并再次认识EPISBO的临床特点。

方法

回顾性调查分析天津市西青医院2010-03/2015-04腹部手术后43例被确诊为EPISBO患者的临床资料,再通过病例回顾性分析根据有无应用FTS理念将其分为两组:FTS组和常规治疗组(对照组)。观察两组治疗前及治疗后72 h血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、胃肠功能障碍评分变化,记录再次排气排便时间、肠鸣音恢复时间、停止胃肠减压时间、并发症发生率及再手术率。

结果

腹部手术以胃肠手术多发EPISBO。治疗前,两组血清CRP及胃肠功能障碍评分比较差

异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗72 h后,两组血清CRP及胃肠功能障碍评分再次比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$);治疗后,两组患者胃肠功能恢复时间比较具有统计学意义($P < 0.01$);两组患者出现并发症主要是应激性出血、肠梗阻复发,FTS组、对照组总体并发症发生率分别为13.04%、35.00%,而再手术率则为4.35%、15.00%,但再手术后FTS组无肠痿发生。

结论

EPISBO是一种炎症性肠梗阻,可以通过非手术治疗治愈;FTS对改善EPISBO预后、加快EPISBO康复进程起到显著的积极作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 快速康复外科; 术后早期炎性肠梗阻; 预后; 认识

核心提要: 术后早期炎性肠梗阻(early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)是一种特殊类型的肠梗阻,常发生在腹部手术1-2 wk内,经过非手术综合治疗,大多可以治愈;而快速康复外科是一种现代外科康复理念,强调各种被证实有效的方式来减轻术后机体应激反应,可以加快EPISBO康复进程,改善其预后。

黄涛, 姚红艳, 邓锋, 尔启东. FTS对术后EPISBO的影响和EPISBO再认识. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 96-101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/96.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.96>

0 引言

术后早期炎性肠梗阻^[1](early postoperative inflammatory small bowel obstruction, EPISBO)这一概念最早由我国黎介寿院士于1995年提出1998年正式发表,不同于临床常称的黏连性或机械性肠梗阻,多因腹腔严重污染、严重创伤后腹部手术引发,且术后1-2 wk内多见^[2],经过非手术综合治疗一般能够治愈^[2-4],但如对EPISBO认识不足,容易误认为术后严重肠梗阻发生而再次手术,增加术后并发症发生概率,影响预后。因此,再认识和探讨EPISBO合理的治疗方式是当前临床一直探索的课题。快速康复外科(fast track surgery, FTS)是近些年探索并应用于围手术期的现代

■ 研究前沿

快速康复外科(fast track surgery, FTS)应用于围手术期以减少机体应激反应,但EPISBO患者均为术后阶段。本文也探讨的这一阶段FTS对加快EPISBO康复进程具有积极作用,但在手术前、中应用FTS,探讨EPISBO发生率及相关并发症,对于防治和认识EPISBO更具有临床意义。

■ 相关报道

黎介寿院士在1995年首先提出了EPISBO的概念使临床医师开始逐渐认识此类疾病的发病特点;倪小冬等经过分析10例EPISBO患者临床资料认为非手术综合治疗可以改善其肠功能。

外科理念,涉及外科、康复、麻醉及护理等多学科协作模式,最终目的是促进患者快速康复^[5,6]。FTS已被广泛应用于围手术期,但缺乏系统的临床路径,对EPISBO有无影响尚未见临床研究证实。本研究回顾性地分析了天津市西青医院诊治的EPISBO病例探讨FTS对其影响,以期为FTS在EPISBO中的应用提供系统的流程,加快EPISBO患者的康复。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性调查分析天津市西青医院2010-03/2015-04腹部手术后43例被确诊为EPISBO患者的临床资料,再通过病例回顾性分析根据有无应用FTS理念将其分为两组:FTS组和常规治疗组(对照组)。FTS组23例,男14例,女9例,年龄为25-65岁,平均年龄为46.2岁±3.2岁,手术方式:胃肠修补/切除、吻合术9例,结直肠癌根治术5例,剖腹探查、脾切除术6例,胆总管探查、T管引流术1例,肠黏连松解术2例;对照组20例,男12例,女8例,年龄27-64岁,平均年龄为45.5岁±3.8岁,手术方式:胃肠修补/切除、吻合术7例,结直肠癌根治术4例,剖腹探查、脾切除术4例,胆总管探查、T管引流术1例,肠黏连松解术4例。手术操作均有同一组治疗小组完成,两组临床资料比较差异无统计意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 纳入条件:参考文献[2]EPISBO确诊依据作出入选要求:(1)患者出现肠梗阻症状,但排除内疝、肠扭转、吻合口狭窄及机械性肠梗阻、黏连性肠梗阻或肠麻痹等。无严重低钾血症;(2)近期腹部手术史,梗阻症状出现在术后1-2 wk,临床特点是术后肠功能逐渐恢复,已有肛门排气排便,但进食后出现梗阻症状,以腹胀为主,无肠绞窄表现,腹痛并无进行性加重趋势;(3)腹部X线或B超可见肠腔内积气、积液征象,CT扫描可见肠壁广泛增厚、水肿,无局部狭窄及黏连。

1.2.2 常规治疗措施:所有病例采用非手术综合治疗:再次禁食水、放置有效的胃肠减压,抗炎、纠正水电解质紊乱和酸碱失衡、营养支持治疗;经肛门给予0.2%温肥皂水或复方中药制剂灌肠以促进胃肠功能恢复^[7],排气后给予口服中药;必要时给予止痛。梗阻不缓解利用肠梗阻导管减压、疏通,必要时手术治疗。

复方中药制剂为天津市西青医院药剂科煎制,180 mL/袋,组方为大承气汤加/减:大黄、芒硝、川朴、木香、枳实、桃仁、红花、蒲公英、地丁等。

1.2.3 分组及FTS流程:病例资料分为两组,对照组:给予常规治疗措施,作出必要的针对疾病的解释工作。FTS组,在常规治疗基础上实施FTS流程:(1)心理疏导。贯穿在整个EPISBO治疗过程,向患者及家属解释发病原因、详尽的治疗过程、可能出现的情况及对策,避免心理上焦虑和行为上不配合;(2)健康教育。告知EPISBO是一种炎症性肠梗阻,区别于常规认识的肠梗阻,大多不需要手术治疗,非手术治疗基本可以治愈,取得患者及家属认可、信任,接受并配合进一步治疗。鼓励患者适度下床活动;(3)舒适治疗。胃管、灌肠、肠梗阻导管等操作前后告知患者治疗的目的、操作时间以及配合医护人员缓解不适的方式方法;通过胃管注入中药1袋,闭管1-2 h(胃管拔除后改为口服),2次/d;灌肠,2袋,1-2次/d;全过程输注止痛药物,如氟比洛芬酯、帕瑞昔布钠等,疼痛程度耐受差者肌肉注射盐酸布桂嗪注射液;心肺功能较差的患者注意输液速度;(4)原发疾病的治疗。及时请相关科室会诊,多学科协同治疗,防治原发疾病复发或加重。

1.2.4 胃肠功能障碍评分标准^[7]:轻度腹胀、肠鸣音减弱,1分;高度腹胀、肠鸣音近于消失,2分;应激性溃疡或伴出血,3分。

1.2.5 观察指标:两组患者治疗前及治疗后72 h血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、胃肠功能障碍评分变化,记录再次排气排便时间、肠鸣音恢复时间、停止胃肠减压时间、并发症发生率及再手术率。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行统计处理,资料为正态分布,所有计量资料用mean±SD表示,采用t检验;计数资料使用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术方式及EPISBO发生率比较 资料中胃肠修补/吻合术、结直肠癌根治术、剖腹探查术、胆总管切开+T管引流术、肠黏连松解术术后EPISBO发生率以胃肠修补/吻合术多见,高达37.21%;而非胃肠手术EPISBO发

表 1 患者手术方式及EPISBO发生率比较

手术方式	FTS组(n)	对照组(n)	发生率(%)
胃肠修补/吻合术	9	7	37.21
结直肠癌根治术	5	4	20.93
剖腹探查术	6	4	23.26
胆总管切开+T管引流术	1	1	4.65
肠粘连松解术	2	4	13.95

FTS: 快速康复外科.

表 2 血清CRP、胃肠功能障碍评分变化比较 (mean ± SD)

分组	n	CRP(mg/L)	胃肠功能障碍评分
FTS组	23		
治疗前		265 ± 95 ¹	3.8 ± 0.7 ²
治疗后		95 ± 55 ^a	0.7 ± 0.4 ^b
对照组	20		
治疗前		261 ± 93	3.6 ± 0.8
治疗后		140 ± 64	2.1 ± 0.5

治疗前: FTS组与对照组相比无统计学意义, ¹t = 0.139, ²t = 0.875; 治疗后: ^aP < 0.05 (t = 2.480), ^bP < 0.01 (t = 10.196) vs 对照组. FTS: 快速康复外科.

表 3 两组治疗后胃肠功能恢复时间 (mean ± SD, h)

分组	n	肠鸣音	排气	排便	拔除胃管
FTS组	23	38.5 ± 5.2 ^b	53.4 ± 5.6 ^b	58.2 ± 5.7 ^b	52.3 ± 3.2 ^b
对照组	20	55.1 ± 6.1	70.6 ± 6.8	84.8 ± 5.5	71.1 ± 2.9
t值		9.635	9.095	15.513	20.064

治疗后: ^bP < 0.01 vs 对照组. FTS: 快速康复外科.

生率则较低(表1).

2.2 两组患者治疗前、治疗后72 h血清CRP、胃肠功能障碍评分变化 治疗前FTS组、对照组血清CRP及胃肠功能障碍评分比较差异无统计学意义(P > 0.05); 而治疗72 h两组血清CRP及胃肠功能障碍评分再次比较差异具有统计学意义(P < 0.05及P < 0.01)(表2).

2.3 两组患者治疗后胃肠功能恢复时间比较 两组患者治疗后胃肠功能恢复时间比较均具有统计学意义(P < 0.01); FTS组拔除胃管时间为41.3 h ± 3.2 h, 与对照组比较, 差异具有统计学意义(P < 0.01)(表3).

2.4 两组患者并发症发生率及再手术率比较 两组患者出现并发症主要是应激性出血、肠梗阻复发, 部分患者通过非手术治疗无法缓解而再次手术, 术后发生肠痿, FTS组、对照组总体

并发症发生率分别为13.04%、35.00%, 而再手术率则为4.35%、15.00%, 但再手术后FTS组无肠痿发生(表4).

3 讨论

EPISBO被认识以前, 腹部手术后出现的肠梗阻常被认为是术后肠梗阻, 大部分病例在保守治疗不缓解后被采取积极的剖腹探查手术, 术后再发肠梗阻、或肠痿、或短肠综合征等, 预后差. 自黎介寿院士首先提出“术后早期炎性肠梗阻”这一概念并为此作出大量临床研究后, EPISBO逐渐被临床认识. 这是一种不需要手术即可治愈的疾病, 正确认识其临床特性采用合理的治疗方式能避免盲目的探查手术给患者带来的不良预后. EPISBO有其特殊的临床特点^[1,2,8]: (1)出现肠梗阻症状, 但排除内疝、

■ 创新盘点

本文将FTS应用于EPISBO患者治疗全过程, 强调心理疏导、健康教育和舒适治疗, 关注的是患者及家属对EPISBO认识, 取得其治疗和行为上的配合, 对加快患者康复效果显著, 不同于常规EPISBO治疗.

应用要点

本文研究发现 FTS 理念能够加快 EPISBO 患者康复进程, 改善其预后, 为 EPISBO 患者的综合治疗提供新思路; 并再次阐述 EPISBO 的临床特点, 避免增加患者再手术率。

表 4 两组并发症发生率及再手术率比较

分组	n	并发症(n)			并发症总发生率(%)	再手术率n(%)
		应激性出血	肠梗阻复发	肠瘘(再手术后)		
FTS组	23	1	2	0	13.04	1(4.35)
对照组	20	3	3	1	35.00	3(15)

FTS: 快速康复外科。

肠扭转、吻合口狭窄及机械性肠梗阻、黏连性肠梗阻或肠麻痹等。无严重低钾血症; (2) 近期腹部手术史, 梗阻症状出现在术后 1-2 wk, 临床特点是术后肠功能逐渐恢复, 已有肛门排气排便, 但进食后出现梗阻症状, 以腹胀为主, 无肠绞窄表现, 腹痛并无进行性加重趋势; (3) 腹部 X 线或 B 超可见肠腔内积气、积液征象, CT 扫描可见肠壁广泛增厚、水肿, 无局部狭窄及黏连。本研究在再次阐述 EPISBO 同时, 将 FTS 应用于 EPISBO 的治疗始终、改善 EPISBO 预后。

FTS 是在围手术期采用已经证实的行之有效的治疗措施、方法减少机体应激反应, 降低术后并发症发生率, 使患者在良好的治疗环境中迅速恢复^[9,10], 目前也被广泛的应用于术后除痛、外科、骨科、护理、麻醉等多种领域、学科。术后除痛的舒适措施, 能有效改善神经内分泌系统紊乱^[11], 稳定内环境, 缩短康复时间、促进肠功能恢复^[12], 减少并发症发生^[13], FTS 理念能缩短肝脾破裂创伤患者救治周期, 加速其康复进程^[14]。FTS 理念下的目标导向性液体治疗能够合理的液体输入减少并发症发生, 加快康复进程^[15]。FTS 还能缩短老年人胃癌患者的住院时间和减少肺部并发症发生率^[16]等。

本研究中, 腹部手术以胃肠手术多见 EPISBO 发生, 大部分患者经非手术常规治疗梗阻逐渐缓解, 但是研究证实其胃肠功能恢复时间较长, 并发症较多(35%), 再手术率增加(15%), 并且再次手术后肠瘘发生率增高(1/20)。对于患者及家属, 腹部手术本身就是一种身体或心理创伤, 发生 EPISBO 后, 对疾病转归不理解, 从情理上难以接受, 容易滋生不良情绪, 对治疗不满意, 或由满意转为不满意, 心理落差加剧, 不良医疗事件风险增高。本研究中, FTS 强调心理疏导、健康教育和舒适治疗, 关注的是患者及家属对 EPISBO 认识, 取得其理解。FTS 改变常规治疗流程, 全过程镇痛治疗, 各种操作前后实施舒适措施, 降低了患者身体上

的不适, 积极配合治疗, 减少禁食水时间及液体输入时间。通过应用 FTS 理念, 患者始终处于舒适的治疗过程中, 避免了心理上的恐惧、焦虑, 积极配合治疗, 胃肠功能得以很快恢复, 拔除胃管时间明显缩短, 排气排便时间及早出现, 并发症发生减少(13.04%), 再手术率减少(4.35%), 无肠瘘病例发生。因此, FTS 对改善 EPISBO 预后、加快 EPISBO 康复进程起到显著的积极作用。

然而, 本研究仅是在 EPISBO 出现后实施了 FTS 理念, 也就是腹部手术术后这一阶段应用 FTS 流程, 尚未就围手术期全过程系统研究, 对 FTS 是否能减少 EPISBO 发生率尚无定论, 这也是本研究的缺陷和局限, 也是日后研究的方向。

总之, 认识 EPISBO 对其治疗尤为重要, 能够避免误诊误治和盲目的再次手术; FTS 理念应用在 EPISBO 的整个治疗过程, 可以缩短其康复时间, 改善预后。将 FTS 理念应用腹部手术围手术期观察 EPISBO 发生的前瞻性研究是日后研究的方向, 将规范 EPISBO 的治疗流程。

4 参考文献

- 黎介寿. 认识术后早期炎性肠梗阻的特性. 中国实用外科杂志 1998; 18: 387-388
- 邓锋, 黄涛. 七叶皂苷钠在术后早期炎性肠梗阻治疗中的应用及其可能作用机制探讨. 当代医学 2010; 16: 156-157
- 倪小冬, 江志伟, 黎介寿. 手术后早期炎性肠梗阻的综合治疗. 肠外与肠内营养 2003; 10: 79-81
- 龙锦, 范建鹏, 许元鸿, 郭克建. 生长抑素治疗术后早期炎性肠梗阻 45 例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 864-867
- Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care. *Anesth Essays Res* 2014; 8: 127-133 [PMID: 25886214 DOI: 10.4103/0259-1162.134474]
- 梁显军, 章周梁, 郭帅, 梁建华, 杨余沙. 快速康复外科联合微创手术在老年大肠癌患者中的短期效果分析. 中国内镜杂志 2016; 22: 65-69
- 黄涛, 尔启东, 刘书航. 腹部外科术后胃肠功能障碍中西医治疗的比较及原因探讨. 中国临床实用医学 2016; 7: 80-81
- 杨建光, 赵宇, 于作夫, 孙玉华. 老年人腹部手术后早期炎性肠梗阻 35 例. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1638-1640

- 9 Mari GM, Costanzi A, Maggioni D, Origi M, Ferrari GC, De Martini P, De Carli S, Pugliese R. Fast-track versus standard care in laparoscopic high anterior resection: a prospective randomized-controlled trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 118-121 [PMID: 24686345 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a50e3a]
- 10 Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 103-109 [PMID: 22941115 DOI: 10.1007/s00384-012-1569-5]
- 11 徐珂嘉, 苏喆, 钱刚, 陶伟民, 张光明. 基于快速康复外科理论的多模式镇痛在腹腔镜结肠癌根治术中的应用. *山东医药* 2016; 56: 38-39
- 12 Baird G, Maxson P, Wroblewski D, Luna BS. Fast-track colorectal surgery program reduces hospital length of stay. *Clin Nurse Spec* 2010; 24: 202-208 [PMID: 20526121 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3181e3604c]
- 13 Yu Z, Zhuang CL, Ye XZ, Zhang CJ, Dong QT, Chen BC. Fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 85-92 [PMID: 24337792 DOI: 10.1007/s00423-013-1148-4]
- 14 谭黄业, 樊献军, 马恒涛, 杨黎, 肖咏梅, 赛沙金, 龙游, 廖斌. 快速康复外科在肝脾破裂围手术期应用中的研究. *中华全科医学* 2016; 14: 1310-1312
- 15 Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Crit Care* 2014; 18: 566 [PMID: 25304776 DOI: 10.1186/s13054-014-0566-1]
- 16 李艳, 范晓萍, 郭雄波, 田浩, 谢正勇, 彭永辉, 黄丽妮. 快速康复外科在老年胃癌手术中的应用. *中国老年学杂志* 2016; 36: 1647-1648

同行评价

本文符合伦理学要求, 研究目的明确, 研究思路清晰. 研究中将FTS应用于EPISBO患者治疗全过程, 探讨EPISBO转归, 具有一定新颖性. 认识EPISBO临床特点, 避免盲目手术, 具有一定的实用性和临床意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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l/min) ÷ E%(仪器效率) ÷ 60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2}, CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用

贺国文, 赵咏梅, 周洁

背景资料

呼吸衰竭是临床常见疾病, 患者处于缺氧及高碳酸血症的病理状态, 常常合并多种并发症, 其中发生上消化道出血的几率可高达13%以上, 是呼吸衰竭患者的常见死亡原因。

贺国文, 周洁, 湖北省黄冈市中心医院呼吸内科 湖北省黄冈市 438000

赵咏梅, 湖北省黄冈市中心医院消化科 湖北省黄冈市 438000

贺国文, 主管护师, 主要从事心理护理和护理管理方向的研究。

作者贡献分布: 此课题由贺国文设计; 研究过程由贺国文、赵咏梅及周洁操作完成; 数据分析与论文撰写均由贺国文独立完成。

通讯作者: 贺国文, 主管护师, 438000, 湖北省黄冈市黄州区考棚街16号, 湖北省黄冈市中心医院呼吸内科。
1956063477@qq.com
电话: 0713-8625119

收稿日期: 2016-10-08
修回日期: 2016-11-17
接受日期: 2016-11-21
在线出版日期: 2017-01-08

Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure

Guo-Wen He, Yong-Mei Zhao, Jie Zhou

Guo-Wen He, Jie Zhou, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Hubei Huanggang, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Yong-Mei Zhao, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Hubei Huanggang, Huanggang 438000, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Wen He, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Hubei Huanggang, 16 Kaopeng Street, Huangzhou District, Huanggang 438000, Hubei Province, China. 1956063477@qq.com

同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

Received: 2016-10-08

Revised: 2016-11-17

Accepted: 2016-11-21

Published online: 2017-01-08

Abstract

AIM

To evaluate the preventive effect of naloxone combined with pantoprazole on upper gastrointestinal bleeding in elderly patients with respiratory failure.

METHODS

From May 2009 to May 2014, 120 respiratory failure patients at our hospital were given conventional treatments including anti-infection treatment, low-flow oxygen therapy, phlegm treatment, and correction of electrolyte disorders and acid-base balance. The patients were randomly divided into either a control group or a research group. The control group was treated with pantoprazole alone, and the research group was treated with naloxone combined with pantoprazole. Blood gas, the rate of gastrointestinal bleeding, and gastrointestinal side effects in the two groups were compared.

RESULTS

Before treatment, there was no significant difference in PaO₂ and PaCO₂ values between the two groups ($P > 0.05$). On the 3rd day and 7th day after treatment, PaO₂ values in both groups of patients increased to varying degrees compared with those before treatment, and the research group improved significantly

better than the control group ($P < 0.05$). In contrast, PaCO₂ values significantly decreased compared with those before treatment, and the decrease was more significant in the research group ($P < 0.05$). The rates of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal discomfort in the research group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). With regard to discharge rate, intubation rate, mortality, length of stay and other indicators, the research group was significantly better than the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For patients with respiratory failure, besides conventional treatment, naloxone combined with pantoprazole can quickly improve their state of hypoxia and hypercapnia, reduce the incidence of gastrointestinal bleeding, and improve prognosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Respiratory failure; Pantoprazole; Naloxone

He GW, Zhao YM, Zhou J. Naloxone combined with pantoprazole for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with respiratory failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 102-106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.102>

摘要

目的

分析纳洛酮联合泮托拉唑在防治老年患者呼吸衰竭并发上消化道出血的临床效果。

方法

对在2009-05/2014-05期间,于黄冈市中心医院住院的120例呼吸衰竭患者,均给予抗感染治疗、低流量吸氧治疗、化痰治疗、纠正电解质紊乱及保持酸碱平衡治疗等常规治疗,随机分为两组,对照组患者另给予泮托拉唑治疗,研究组患者给予纳洛酮联合泮托拉唑治疗,比较两组患者血气情况、消化道出血发生率、消化道不良反应等情况。

结果

在治疗前,对照组和研究组患者的PaO₂值、PaCO₂值没有显著差异,差异没有统计学意义($P > 0.05$);进行3 d及7 d的治疗后,与治疗前相比,2组患者的PaO₂值均有一定程度的

升高,而且研究组的升高程度明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,与治疗前相比,2组患者的PaCO₂值均显著降低,对照组患者的PaCO₂值下降程度明显低于研究组,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组消化道出血以及消化道不适的发生率均低于对照组的患者,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上,研究组患者均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对于呼吸衰竭患者,除给予常规治疗外,联合应用纳洛酮和泮托拉唑,能够快速改善其缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后,有一定的临床价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道出血; 呼吸衰竭; 泮托拉唑; 纳洛酮

核心提要: 联合应用纳洛酮和泮托拉唑在治疗老年患者呼吸衰竭并发上消化道出血中,能够快速改善呼吸衰竭患者缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后,有一定的临床价值。

贺国文, 赵咏梅, 周洁. 纳洛酮联合泮托拉唑在预防呼吸衰竭并发上消化道出血的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(1): 102-106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.102>

0 引言

呼吸衰竭是临床常见疾病,常继发于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及肺心病等呼吸疾病。患者处于缺氧及高碳酸血症的病理状态,常常合并多种并发症,其中发生上消化道出血的几率可高达13%以上,是呼吸衰竭患者的常见死亡原因^[1],因而给予预防消化道出血的有效方案对改善患者预后,有着重要的作用。泮托拉唑为质子泵抑制剂,是预防上消化道出血的常用药物,临床效果确切,但在实际的临床应用中,仍有部分患者单独应用泮托拉唑效果不佳,仍有上消化道出血的发生,需要寻找其他药物联合应用^[2]。黄冈市中心医院在2009-05/2014-05期间通过同

■ 研发前沿

通过摸索探讨药物治疗,减少呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率,从而减少由此引发的死亡率。亟待研究的问题:探讨预防呼吸衰竭患者发生消化道出血的有效方案。

■ 相关报道

陈彦波等报道,呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率在15%左右,消化道出血一旦发生后,患者的死亡率高达50%以上;李煜等报道,随着胃泌素分泌量的增多,消化道出血的风险也会随之增高。

创新盘点

目前大多数研究主要集中在泮托拉唑预防上消化道出血, 本文在泮托拉唑治疗的基础上加入纳洛酮辅助治疗, 且以易发病的老年人群体为主, 提高了单独使用泮托拉唑的治疗效果。

表 1 两组患者的一般情况比较 (n = 60)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	原发病	
				COPD(n)	肺心病(n)
研究组	35/25	63.1 ± 6.2	9.1 ± 3.2	39	21
对照组	37/23	65.1 ± 6.7	9.6 ± 5.3	40	20
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

COPD: 慢性阻塞性肺疾病。

时给予纳洛酮联合泮托拉唑来治疗120例慢性呼吸衰竭患者, 取得了理想的治疗效果, 现将研究内容介绍如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究样本选取2009-05/2014-05期间, 在黄冈市中心医院治疗的120呼吸衰竭患者, 均与世界卫生组织制定的慢性呼吸衰竭诊断标准相符合^[3]。纳入标准: (1)年龄大约在50周岁以上; (2)入组前有呼吸衰竭的临床表现; (3)无纳洛酮过敏史; (4)无肝、肾功能不全等疾病; (5)签署知情同意书, 自愿加入该临床研究。将120例临床样本随机分为对照组和研究组, 每组60例; 在研究组患者中, 有COPD患者39例、肺心病患者21例; 有男性35例, 女性25例; 患者年龄在58-76岁之间, 患者平均年龄为63.1岁 ± 6.2岁; 病程5-10年, 平均病程为9.1年 ± 3.2年; 在对照组患者中, 有COPD患者40例、肺心病患者20例; 有男性37例, 女性23例, 患者年龄在58-79岁之间, 患者平均年龄为65.1岁 ± 6.7岁; 病程5-11年, 平均病程为9.6年 ± 5.3年。研究组与对照组患者的原发病、性别、年龄、病程等情况差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1)。

1.2 方法 除了对比治疗, 2组患者都给予同样的常规治疗, 包括抗感染治疗、低流量吸氧治疗、化痰治疗、纠正电解质紊乱及保持酸碱平衡、给予尼可刹米治疗等, 并及时补充营养。对照组患者另口服泮托拉唑(杭州中美华东制药有限公司生产, 规格: 40 mg·7 s)治疗: 每天40 mg, 口服。研究组患者在对照组用药的基础上给予0.8 mg的盐酸纳洛酮(山东新华制药股份有限公司生产, 规格: 2 mL : 2 mg)治疗, 将其加入到100 mL的10%葡萄糖水中进行滴注, 6次/d, 待血气情况好转后, 剂量和次数减半治疗。泮托拉唑及纳洛酮用药至两组患者的血气

情况好转后3 d。

1.3 观察内容 (1)观察患者消化道的不适症状, 包括恶心呕吐、腹痛和腹胀等; (2)检测2组患者在住院期间和随访期间尿、大便隐血、血常规等, 并统计2组患者消化道的出血概率。其中, 轻度的血红蛋白降低、大便隐血显示阳性等轻度出血的患者以及血红蛋白低于50 g/L, 出现血压低的重度出血表现患者, 在必要的时候给予手术止血和升压药物等治疗^[4]; 统计两组患者的好转出院、气管插管、病死及住院时间等情况。

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean ± SD表示, 采用t检验, 计数资料用百分数表示, 采用χ²检验, 在本次研究中, P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 对照组与研究组患者的性别、年龄、病程、原发疾病等情况无明显差异, 无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1)。

2.2 两组患者治疗不同时间的PaCO₂值、PaO₂值比较 在治疗前, 两组患者PaCO₂值、PaO₂值无明显差异(P>0.05); 在治疗后3 d及7 d时, 研究组和对照组患者的PaO₂值均有一定范围的上升, 其中对照组上升幅度明显低于研究组, 且差异有统计学意义(P<0.05); 同时, 治疗后2组患者的PaCO₂值均有明显的回落, 对照组患者的PaCO₂值回落程度明显低于研究组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 消化道出血与消化道不适症状的对比 研究组中, 消化道出血患者有1例, 发生率为1.67%, 出现消化道不适的患者有6例, 发生率为10.00%; 对照组中, 发生消化道出血的患者有5例, 发生率为8.33%, 出现消化道的不适的患者为13例, 发生率为21.66%; 对照组消化道出血

应用要点

应用纳洛酮联合泮托拉唑可以降低呼吸衰竭老年患者并发的上消化道出血概率, 快速的改善其缺氧及高碳酸血症状态, 并在好转出院率、气管插管率、住院时间等指标均有改善, 有较好的临床应用前景。

表 2 两组患者治疗不同时间的PaCO₂值、PaO₂值比较 (mean ± SD, mmHg, n = 60)

分组	治疗前		治疗3 d		治疗7 d	
	PaO ₂	PaCO ₂	PaO ₂	PaCO ₂	PaO ₂	PaCO ₂
研究组	50.11 ± 8.21	76.06 ± 9.02	79.35 ± 9.53	56.14 ± 7.22	88.56 ± 10.07	46.31 ± 6.11
对照组	50.16 ± 8.27	75.93 ± 9.12	68.31 ± 8.22	63.98 ± 8.57	70.26 ± 7.39	58.93 ± 7.15
P值	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者消化道出血与消化道不适症状的对比 [n(%), n = 60]

分组	消化道出血			消化道不适
	轻度出血	重度出血	总计	
研究组	1(1.67)	0(0.00)	1(1.67)	6(10.00)
对照组	3(5.00)	2(3.33)	5(8.33)	13(21.66)
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者病情转归情况的比较 [n(%), n = 60]

分组	好转出院	气管插管	死亡	住院时间(年)
研究组	57(95.00)	1(1.67)	3(5.00)	7.39 ± 1.23
对照组	49(81.67)	9(15.00)	11(18.33)	15.63 ± 3.98
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

的概率和消化道不适的风险均高于研究组, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者病情转归情况的比较 在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上, 研究组患者均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

COPD及肺心病为呼吸系统常见的慢性疾病, 随着病程的延长患者的肺功能会有程度不同的下降, 而由感染、劳累等原因导致病情加重时, 呼吸肌非常容易受损, 原因是气道分泌物增多导致气道被严重阻塞, 从而导致呼吸受到很大的阻力, 进一步引起PaCO₂的升高和PaO₂的下降, 造成II型呼吸衰竭的结果出现, 对患者的健康和生命构成严重威胁^[5]。据陈彦波等^[6]报道, 呼吸衰竭患者并发消化道出血的几率在15%左右, 消化道出血一旦发生, 患者的死亡率高达50%以上, 死亡率极高, 因而探讨预防呼吸衰竭患者发生消化道出血的有效方案意义重大。

呼吸衰竭并发上消化道出血的病理机制复杂, 与以下因素相关: (1)COPD等慢性呼吸

系统疾病患者, 长期缺氧, 患者的胃黏膜对消化酶及胃酸的防御能力下降, 另外在存在高碳酸血症时, 位于胃壁细胞上的碳酸酐酶活化增多, 增加胃酸的分泌, H⁺向胃黏膜逆向弥散, 对胃黏膜造成严重的损伤, 因而会发生胃肠黏膜的糜烂、溃疡而引起上消化道的出血^[7,8]; (2)在发生呼吸衰竭时, 严重的缺氧状态会引起胃泌素的分泌量增多, 据李熯等^[9]报道, 随着胃泌素分泌量的增多, 消化道出血的风险也会随之增高; (3)呼吸衰竭患者所处的低氧、高碳酸血症、电解质紊乱的病理状态, 会引起患者的应激反应, 交感神经的兴奋性增强, 释放大量的儿茶酚胺类激素, 使胃肠的毛细血管收缩, 影响胃肠的血供, 损伤胃肠黏膜而发生上消化道出血^[10]; 另外在应激状态下, 下丘脑会分泌大量的β-内啡肽, 一方面会增加胃酸、胃蛋白酶的分泌; 另一方面会对腺苷酸环化酶的作用有抑制作用, 减少ATP向cAMP的转化, 引起血栓素升高, 血栓素具有引起血小板聚集、增加血液黏稠度及收缩胃肠血管的作用, 加重胃肠黏膜的缺血, 诱发上消化道出血的发生^[11]; (4)在对COPD、肺心病及其所并发的呼吸衰竭的治疗中, 长期应用抗生素、糖皮质激素、水杨酸类、氨茶碱等药物, 也会对胃肠黏膜造成损伤, 诱发上消化道出血^[12]。

泮托拉唑是质子泵抑制剂, 为临床上预防应激性溃疡及上消化道出血的常用药物。该药物能够使胃蛋白酶的活性降低, 进而治疗消化道的溃疡, 使胃内pH增高^[13]。而从呼吸衰竭并发上消化道出血的发病机制上, 可以看出使用

■ 名词解释

呼吸衰竭: 是各种原因引起的肺通气或换气功能严重障碍, 以致不能进行有效的气体交换, 导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留, 从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。

同行评价

本文较准确地反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色. 科学结论较明确, 科学性、创新性和可读性尚好, 对我国临床研究有一定的指导意义.

有效的药物改善患者的缺氧、高碳酸血症状态, 是预防消化道出血发生的重要措施. 纳洛酮是阿片类受体拮抗剂, 能够与β-内啡肽的受体竞争性的结合, 一方面阻断了β-内啡肽对患者呼吸的抑制作用, 可以使呼吸中枢对二氧化碳更加的敏感, 从而能够增加患者的肺泡通气量, 升高血氧, 减轻高碳酸血症, 进而改善患者体内的酸碱紊乱状态^[13], 从而能够减少因缺氧、高碳酸血症、电解质紊乱等因素所导致的上消化道出血的发生^[14]; 另一方面, 通过抑制β-内啡肽, 能够减少因β-内啡肽所引起的血栓素的升高, 减少其对胃肠黏膜的损伤, 从而起到减少因应激性溃疡所致的上消化道出血的发生^[15,16].

在本次研究中, 在治疗前, 两组患者PaCO₂值、PaO₂值无明显差异(P>0.05); 在治疗后3及7 d时, 两组患者的PaO₂值均较治疗前不同程度的升高, 其中研究组改善程度明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 两组患者治疗后的PaCO₂值均较治疗前明显下降, 研究组患者的PaCO₂值下降程度明显优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 表明给予纳洛酮能够快速的改善患者缺氧及高碳酸血症的病理状态; 我们还发现在研究组中, 消化道出血患者有1例, 发生率为1.67%, 出现消化道不适的患者有6例, 发生率为10.00%; 对照组中, 发生消化道出血的患者有5例, 发生率为8.33%, 出现消化道的不适的患者为13例, 发生率为21.66%; 对照组消化道出血的概率和消化道不适的风险均高于研究组, 组间差异均有统计学意义(P<0.05); 充分表明纳洛酮能够有效地减少患者消化道不适的发生, 减少上消化道出血的发生率; 在好转出院率、气管插管率、死亡率及住院时间等指标上, 研究组患者均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 表明纳洛酮能够改善患者的预后.

总之, 对于呼吸衰竭患者, 除给予常规治疗外, 联合应用纳洛酮和泮托拉唑, 能够快速的改善其缺氧及高碳酸血症状态、降低患者消化道出血的发生率、改善预后, 有一定的临床价值.

4 参考文献

- 1 刘伟, 金发光. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的治疗新进展. 中华肺部疾病杂志 2013; 6: 61-64
- 2 Chu A, Ahn H, Halwan B, Kalmin B, Artifon EL, Barkun A, Lagoudakis MG, Kumar A. A decision support system to facilitate management of patients with acute gastrointestinal bleeding. *Artif Intell Med* 2008; 42: 247-259 [PMID: 18063351 DOI: 10.1016/j.artmed.2007.10.003]
- 3 杨中良, 周竞崎, 孙宝玲. 呼气末正压对中枢性呼吸衰竭患者血流动力学的影响. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 1247-1250
- 4 喻文, 罗红敏. 静脉-静脉体外生命支持可改善存在急性低氧性呼吸衰竭成人创伤患者的生存率: 一项多中心回顾性队列研究. 中华危重病急救医学 2014; 26: 916-916
- 5 贺宏丽, 胡淑玲, 陈齐红. 硫糖铝和抑酸剂预防应激性溃疡对机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎影响的Meta分析. 中华内科杂志 2014; 53: 48-54
- 6 陈彦波, 季祥武, 张爱元. 胃促生长素对老年慢性心力衰竭患者预后的预测价值. 中华老年医学杂志 2012; 31: 959-962
- 7 Rennyson SL, Shah KB, Tang DG, Kasirajan V, Pedram S, Cahoon W, Malhotra R. Octreotide for left ventricular assist device-related gastrointestinal hemorrhage: can we stop the bleeding? *ASAIO J* 2013; 59: 450-451 [PMID: 23820288 DOI: 10.1097/MAT.0b013e318295232d]
- 8 刘东国, 张立卫. 呼吸兴奋剂应用不当致呼吸衰竭患者病情恶化一例. 中华临床医师杂志 2012; 6: 210
- 9 李熾, 张志广. 非甾体抗炎药致老年患者消化道狭窄伴出血三例报告. 中华老年医学杂志 2014; 33: 96-97
- 10 张泰昌, 魏嘉平, 丁秀娟. 严重急性呼吸综合征合并消化道出血的临床特点与影响因素. 中华消化内镜杂志 2003; 20: 303-306
- 11 Ray R, Kale PP, Ha R, Banerjee D. Treatment of left ventricular assist device-associated arteriovenous malformations with thalidomide. *ASAIO J* 2014; 60: 482-483 [PMID: 24830804 DOI: 10.1097/MAT.0000000000000087]
- 12 覃云涛. COPD呼吸衰竭合并上消化道出血与近期预后的关系. 中国医药指南 2010; 8: 76-76
- 13 张睿花, 王筑英, 干泳华. 泮托拉唑预防老年COPD呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效. 中国老年学杂志 2011; 31: 1638-1639
- 14 杨恂, 刘晓俊, 官和立. 纳洛酮预防慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭并发上消化道出血的疗效探讨. 四川医学 2013; 34: 1301-1303
- 15 刘金顶, 张松亚, 李胜华. 纳洛酮预防脑出血并发上消化道出血疗效观察. 中国实用神经疾病杂志 2011; 14: 87-88
- 16 Hirose H, Sarosiek K, Cavarocchi NC. Ad hoc cost analysis of the new gastrointestinal bleeding algorithm in patients with ventricular assist device. *ASAIO J* 2014; 60: 351-352 [PMID: 24469295 DOI: 10.1097/MAT.0000000000000052]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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。

■ 《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。

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

2.4 计量单位 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 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/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、CO₂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、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 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 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% CO₂, 50 mL/L CO₂; 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 × 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)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 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 \pm 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1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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 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 \pm 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 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 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 \rightarrow 23.5 \rightarrow 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 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 分母 \leq 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: wjcd@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: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/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”的右上角注角号码; 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^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 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。无法在线提交的通过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
<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。

- 2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>
- 2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>
- 2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>
- 2017-03-22/25
2017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.sages2017.org/>
- 2017-04-01/05
2017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.asia/>
- 2017-04-19/23
第52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/>
- 2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>
- 2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病,肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>
- 2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>
- 2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>
- 2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>
- 2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>
- 2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>
- 2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>
- 2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>
- 2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>
- 2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>
- 2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>
- 2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

卜献民 副教授
中国医科大学附属第二医院普通外科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

陈光 教授
吉林大学第一医院

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠内营养科

孔桂美 讲师
扬州大学

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

李勇 教授
河北医科大学第四医院

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

葛海燕 教授
同济大学附属第十人民医院

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院党政办公室

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

刘逸 副主任医师
南昌大学一附院普外六科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外科

志谢

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

沈薇 消化内科
重庆医科大学附属第二医院

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王阁 教授
第三军医大学第三附属医院

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

阴赅宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院

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

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张永生 副研究员
浙江中医药大学

赵铁建 教授
广西中医药大学基础医学院生理学教研室

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

