

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 28 日 第 25 卷 第 3 期 (Volume 25 Number 3)



3 / 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
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明镭教授
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
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师

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

王江滨教授

王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
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
白月奎主任医师
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
梁建教授
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
刘金钢教授
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
佟赤丹教授
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
郭林泉教授
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
徐泱副教授

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

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
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
吴煥淦教授
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
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范继副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师

侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
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
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

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

伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
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
林洁副教授
刘芳芳副教授

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

消化护理学

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

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
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
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 209 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫

龙振登, 聂青和

基础研究

- 220 过表达KLF17对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微

临床研究

- 227 无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值

闫爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞

- 234 沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响

梁冬雨, 侯彦强, 姜晓丽

- 241 肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良

- 252 基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势

肖颖馥, 赵玲, 张锦明, 曾慧妍

文献综述

- 261 大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉

研究快报

- 267 综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防

郝倩倩

临床经验

- 271 254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香

- 276 低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉

- 281 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察

孙久庆, 周俊, 郑儒君

- 287 层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度

刘兰芹, 叶丽, 黄燕君

- 293 柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠炎患者预后效果及对炎症因子的影响

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美

- 298 不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕

病例报告

- 303 原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告

李彪, 崔凯, 李朝华, 欧洋, 张波, 李胜

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

- 219 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
226 《世界华人消化杂志》参考文献要求
233 《世界华人消化杂志》修回稿须知
266 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
286 《世界华人消化杂志》栏目设置
292 《世界华人消化杂志》外文字符标准
302 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 聂青和, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 第四军医大学唐都医院传染病学临床与实验研究. 从事传染病学临床与实验研究. 以第一作者发表论文及综述200余篇, 其中SCI收录英文论文20余篇(单篇最高影响因子IF: 12.59). 以第一完成人获军队科技进步二等奖、陕西省科技成果二等奖各1项, 三等奖2项. 主编学术专著4部、副主编2部. 主编多媒体光盘1部, 参加43部学术专著编写, 美国出版的英文著作1部. 以第一申请者获国家自然科学基金3项, 2008年获第十届“吴阶平医学研究奖”二等奖. 国家科技部重大项目、重点专项评审专家, 国家“十二五”重大项目验收专家.

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 2017-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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
王峻平, 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>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<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/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 3 January 28, 2017

EDITORIAL

- 209 Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity

Long ZZ, Nie QH

BASIC RESEARCH

- 220 Influence of KLF17 overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells

Peng JJ, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Qu ZW

CLINICAL RESEARCH

- 227 Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B

Yan S, Zhang HH, Guo QY, Zhou LY, Ding SZ, Han SY, Zhang YR

- 234 Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells

Liang DY, Hou YQ, Lou XL

- 241 Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Li CJ, Yang ZH, Shi XL, Lu FG, Liu DL

- 252 Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution

Xiao YF, Zhao L, Zhang JM, Zeng HY

REVIEW

- 261 Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer

Duan JY, Liu CL, Jia BY, Guan XH

RAPID COMMUNICATION

- 267 Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma
- Hao QQ*

CLINICAL PRACTICE

- 271 Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases
- Zhang LB, Lin XW, Zhang SM, Li YX*
- 276 Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer
- Lou J, Zhou YF, Wu MH, Huang JH*
- 281 Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis
- Sun JQ, Zhou J, Zheng RJ*
- 287 Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding
- Liu LQ, Ye L, Huang YJ*
- 293 Suffasalarin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors
- Ye JT, Wang WY, Wu MD, Zhang JM*
- 298 Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery
- Wu YX, Wu CS, Hong FY*

CASE REPORT

- 303 Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases
- Li P, Cui K, Li ZH, Ou Y, Zhang B, Li S*

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 3 January 28, 2017

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*, Qing-He Nie, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi 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 28, 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: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<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.

潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫

龙振昼, 聂青和

龙振昼, 聂青和, 第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心 陕西省西安市 710038

聂青和, 教授, 主任医师, 主要从事病毒性肝炎/肝纤维化、肝衰竭等疾病方面的研究。

作者贡献分布: 龙振昼综述; 聂青和审校。

通讯作者: 聂青和, 教授, 主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心。 nieqinghe@163.com

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-07-25

接受日期: 2016-07-31

在线出版日期: 2017-01-28

Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity

Zhen-Zhou Long, Qing-He Nie

Zhen-Zhou Long, Qing-He Nie, Chinese PLA Center of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qing-He Nie, Professor, Chief Physician, Chinese PLA Center of Diagnosis and Treatment for Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. nieqinghe@163.com

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-07-25

Accepted: 2016-07-31

Published online: 2017-01-28

Abstract

Paneth cells (PCs) and their antimicrobial peptides (AMPs) are closely related to the

ecological unbalance of gut microbiota, intestinal inflammation, and systemic infections. The dysfunction of intestinal mucosal barrier and innate immunity is always accompanied with changes in the levels of AMPs, for example, alpha-defensins and other inflammatory mediators produced by PCs. Studies show that PCs can alter their functional status and release effector molecules under some conditions such as cholinergic agonists, microorganisms and their antigens, enteral nutrition, and genetic susceptibility. Therefore, these conditions can induce inflammatory bowel disease, bacterial translocation, overgrowth of gut microbe, and damage to immune tolerance. The research on PCs can provide new targets and strategies for clinical treatment of the relevant diseases. In this paper, we discuss the relationship of PCs and their AMPs with intestinal mucosal barrier and innate immunity.

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

Key Words: Paneth cells; α -defensins; Antimicrobial peptides; Innate immunity; Intestinal mucosal barrier

Long ZZ, Nie QH. Paneth cells, antimicrobial peptides, and intestinal mucosal immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 209-219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.209>

摘要

潘氏细胞(Paneth cells, PCs)及其抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs)与肠道微生物

■背景资料

潘氏细胞(Paneth cells, PCs)及其抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs)与肠道微生物的生态学失衡、肠道炎症、全身感染等病理状况的发生密切相关。肠黏膜屏障与固有免疫功能的损害,常伴随着机体 α -防御素等AMPs水平及其他炎症介质水平的改变。

■同行评议者

朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

同行评价

本文较全面综述了PCs及其AMPs与肠道黏膜免疫方面的研究, 文字表达流畅, 条理清楚, 具有较高的参考价值.

的生态学失衡、肠道炎症、全身感染等病理状况的发生密切相关. 肠黏膜屏障与固有免疫功能的损害, 常伴随着机体 α -防御素等AMPs水平及其他炎症介质水平的改变. 研究发现: PCs能在胆碱能兴奋剂、微生物及其抗原成分、肠内营养状态、遗传易感因素等因素的作用下, 改变其本身的功能状态及效应分子的释放, 诱发炎症性肠病、细菌移位、肠内细菌过度生长、自身免疫耐受损害等疾病及相关改变, 对PCs的研究给临床治疗提供了新的靶点和策略. 本文对近十年来人们对PCs、AMPs和肠道黏膜屏障及固有免疫之间关系的研究进展作一述评.

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

关键词: 潘氏细胞; α -防御素; 抗微生物肽; 固有免疫; 肠道黏膜屏障

核心提要: 抗微生物肽在机体与微生物的相互作用中, 能充当重要的调节因子, 维持与共生微生物之间的内环境稳态, 以及介导针对肠道病原微生物的免疫保护作用.

龙振昼, 聂青和. 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 209-219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.209>

0 引言

潘氏细胞(Paneth cells, PCs)是一类特殊的上皮细胞, 位于小肠隐窝的基底部, 其胞浆靠近细胞顶部有大量密集分布的颗粒, 所含的小分子物质参与机体多种功能的调控. PCs分泌颗粒内具有抗微生物作用的多肽和蛋白质, 称为抗微生物肽(antimicrobial peptides, AMPs). 最近几年的研究发现, AMPs在机体与微生物的相互作用中, 能充当重要的调节因子, 维持与共生微生物之间的内环境稳态, 以及介导针对肠道病原微生物的免疫保护作用. 此外, PCs所分泌的分子, 还能维护肠上皮屏障完整性和参与邻近肠上皮干细胞和祖细胞的分化与更新. PCs的功能失调, 可能导致慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、全身性感染的发生, 以及肠黏膜屏障功能的改变, 从而影响多种相关疾病的病情发展及预后. 基于此, 本文就PCs及其AMPs和相关分子在维护宿主-

微生物相互关系中的作用, 以及二者在肠道黏膜固有免疫中的作用及机制等研究进展作一述评.

1 PCs的生物学

PCs的发现至今已有一个多世纪. 早在1872年及1888年, Bevins等^[1]和Wehkamp等^[2]在他们的研究中曾描述: PCs是小肠黏膜上的柱状上皮细胞, 细胞胞浆内充满明显的颗粒. 然而, 直到最近40年, 由于认识到PCs颗粒内含有一些具有生物效应的分子, 他们可能参与或介导了小肠黏膜免疫, 学者们对PCs的研究才逐渐增多起来. 近年来, 更多的研究确定了PCs分泌的这些具有抗微生物作用的物质, 属于AMPs大家族, 他们是宿主-微生物相互作用的关键介质, 参与了包括肠道定植微生物群的内环境稳态、抵御肠道病原侵袭的保护性固有免疫、维持和调节与PCs处于同一个生态位的肠上皮干细胞和祖细胞的分化及小肠上皮更新的等生理和病理过程.

小肠上皮由6种主要的细胞类型组成: PCs、杯状细胞、丛细胞、M细胞、吸收细胞和肠内分泌细胞, 他们都起源于普通的肠干细胞^[3]. 这些细胞一起形成单细胞层, 排列于肠道表面, 是宿主与肠道微生物之间的一个重要的交界面. 在生理及内环境平衡的状态下, PCs位于小肠隐窝的基底部, 能分泌包括 α -防御素和溶菌酶在内的多种AMPs, 调节与宿主共生的微生物群的结构与组成. 同时, PCs与其他上皮细胞快速更新(一般3-5 d)的特点完全不同, 其寿命达30 d以上, 故在固有免疫和干细胞发生的生态系统中, 也起着重要作用^[4].

形态学上, PCs顶部所含的丰富颗粒, 是该细胞最突出的表现, 所以, 可以作为一种组织学标志物, 通过辨别隐窝腔的分泌颗粒而识别. 除此之外, PCs还具有发达的内质网和高尔基体. 一直以来, PCs颗粒的内容不为人所知, 直到1967年Deckx等首次发现并确定溶菌酶定位于PCs, 同时发现该分子在肠道宿主防御中起重要作用, 从而推动了一系列研究, 其重点集中在PCsAMPs的释放、结构、功能和调节等功能上^[5].

PCs通过胞吐方式将胞浆内的颗粒排入小肠隐窝腔, 引起脱颗粒的刺激包括胆碱能兴奋类药物、细菌细胞壁的表面成分以及Toll样受

体(Toll-like receptor, TLR)兴奋剂等. 在上述刺激因素的作用下, PCs内外钙离子开始动员, 导致胞浆内钙离子浓度增加, 促进颗粒的释放. 这个过程中, 由*KCNN4*基因编码的钙离子激活的钾通道KCa3.1介导了钙离子内流的过程, 而给予选择性的KCNN4阻滞剂, 能抑制钙离子内流, 进而明显减少PCs大约50%的分泌^[6]. PCs颗粒一旦分泌出来, 表达于临近隐窝细胞的囊性纤维化跨膜蛋白调节因子能帮助将其成分带入肠腔^[7].

由于寿命长, PCs在大量分泌颗粒后, 必须自我更新, 以适应其参与机体防御功能的需要. 自噬就是PCs的自我更新方式之一^[4]. 自噬是一种进化上保守的细胞行为, 几乎发生在机体所有的细胞类型, 主要是通过自我消化而重复再利用原有的细胞内成分. 自我吞噬形成具有双层膜的自噬体, 是其形态学标志. 自噬囊泡形成后, 被运送到细胞的溶酶体, 在其中, 内层膜被水解酶降解. 哺乳动物介导自噬的分子称为Atg蛋白^[8]. 有些自噬蛋白尚有其他功能, 能与细胞内其他成分相互作用, 调节细胞活动, 包括免疫功能. 对于像PCs一样终末分化的长寿命细胞, 自噬对于细胞生理功能的维护及自身更新, 具有非常重要的意义. 正常情况下, 通过自噬, 重复利用的蛋白和细胞器不会在细胞的自我更新过程中被破坏. 在小肠上皮中, 某些刺激源能选择性地诱发PCs自噬, 如小鼠在全身 γ 射线照射后, 能产生自噬囊泡, 并表达Atg8; 同样, 经历48 h饥饿的小鼠PCs也会出现自噬体, 诱导Atg8的激活, 在这个过程中, 小鼠还会出现分泌颗粒的形态学变化, 以及AMPs水平的下降^[9].

PCs合成颗粒时, 在蛋白质及多肽进入内质网早期, 多肽链尚未折叠, 进入内质网后, 再经历折叠以至成熟. 为确保分泌产物的质量, 分泌细胞会根据进入内质网的新合成蛋白的速度, 调整蛋白的折叠能力. 这个过程由内质网内的感受器控制, 并依赖其他细胞成分的信号转导通路介导. 这种自我平衡的信号通路, 是一种进化上高度保守的机制, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR). 进入内质网的未折叠蛋白量与内质网处理蛋白的平衡失调, 称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 能诱发UPR. UPR能减慢蛋白合成的速度, 减少进入内质网的蛋白数

量, 增强内质网处理未折叠蛋白的能力. 如果UPR未恢复平衡, 可诱发细胞凋亡, 对PCs这样制造大量蛋白的分泌细胞来说, ERS是一种大的挑战^[10]. Kaser等^[11]应用遗传工程小鼠, 展示了PCs对ERS的易感性, X-盒结合蛋白1(X-box-binding protein 1, XBP1)是内质网中重要的转录因子, 参与调控未折叠蛋白的折叠、修饰、分选与包装. 特异性的删除*XBP1*基因, 可导致PCs缺乏及杯状细胞减少, 说明PCs对ERS非常敏感, 易受攻击. 此外, 在缺血-再灌注损伤小鼠, UPR能诱导PCs的凋亡, 而肥胖小鼠也显示PCs及其功能的改变, 表现为结合蛋白和活化转录因子4水平的升高, 二者的水平与体质量指数及机体内编码PCs AMPs mRNA水平密切相关^[12]. 这些研究提示, PCs易受ERS的影响, 为研究PCs、肠微生物群落及营养代谢之间的关系提供了新的思路.

PCs实现其功能的途径是脱颗粒, 在各种因素的刺激下, 富含各种效应分子的颗粒从细胞顶端以胞吐的方式释放至隐窝腔. 目前知道, 多种分子参与了PCs脱颗粒和AMPs的释放过程. 研究^[13]证实, 外源性的毒覃碱受体激动剂卡巴胆碱和核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)配体胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)能刺激PCs释放AMPs, 而内源性的白介素(interleukin, IL)-4和IL-13亦能刺激PCs脱颗粒和AMPs的释放. IL-13的这一功能需要磷脂酰肌醇3肌酶的参与, 且与PCs内蛋白激酶B的磷酸化有关, 流式细胞分析证实, 游离的PCs能表达IL-13受体 $\alpha 1$. 在另一项研究^[14]中, 研究人员发现, PCs脱颗粒并不是在微生物抗原和细菌本身刺激后直接出现脱颗粒活动, 而是在促炎细胞因子干扰素(interferon, IFN)- γ 的诱导下快速脱颗粒, 并且在使用抗CD3抗体诱导内源性IFN- γ 分泌后, 同样能观察到PCs内颗粒的减少和杯状细胞的分泌活动.

2 AMPs

AMPs几乎存在于所有活的生物体内, 是进化上保守的最古老免疫成分之一, 可能也是机体应用最广的宿主防御效应分子^[15]. PCs分泌颗粒内所含的内源性抗微生物分子, 与粒细胞或巨噬细胞内的效应分子, 要么是同样的物质, 要么是同源的. 溶菌酶是首个发现特异性表达

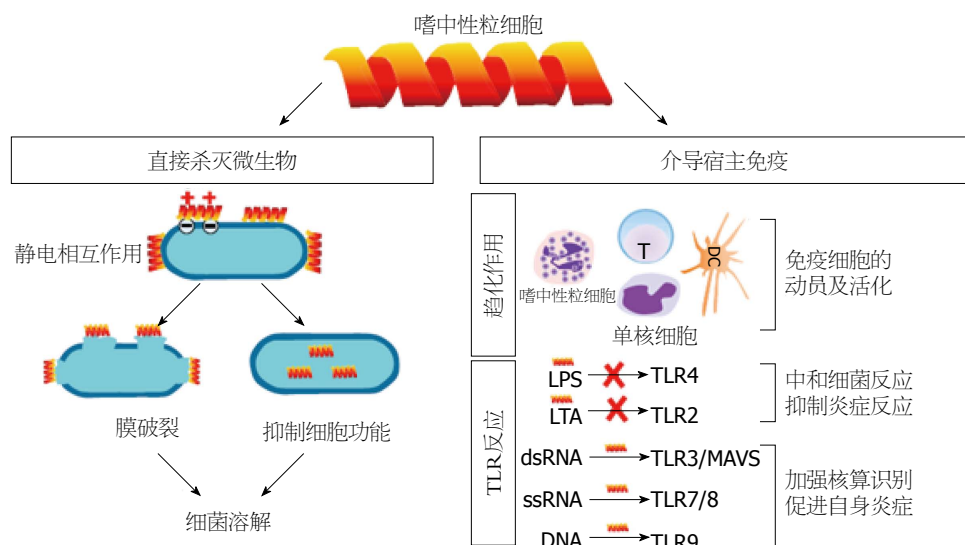


图1 抗微生物肽的生物学功能。

于PCs的AMPs, 由此开始关注PCs的宿主防御功能。其后, 有研究发现 α -防御素(也叫隐窝防御素, 简称隐窝素)表达于小鼠PCs, 从而开始了一系列对该分子结构、功能、分子调控等的研究, 对PCs在固有免疫中的作用有了更进一步的了解。研究人员发现第三种表达于PCs的AMPs, 是分泌型磷脂酶A2(type II secretory phospholipase A, sPLA2), 是一种对革兰阳性菌有强大抗菌作用的分子。其他AMPs也都在陆续发现中, 应用逆转录多聚酶链反应方法检测人回肠相关AMPs mRNA, 结果显示 α -防御素(HD5和HD6)是PCs表达最多的AMPs类^[16]。

AMPs是一类小分子多肽, 通常包括少于40个氨基酸, 对革兰氏阴性和阳性细菌、真菌, 甚至包膜病毒等具有广泛的抗菌活性^[17]。目前发现的AMPs有500多种, 由于结构的多样性, 通常依据他们二级结构分类, 蛙皮素等AMPs含有一个 α -螺旋, 而防御素则具有一个包括3个二硫键的 β -折叠, 还有一种AMPs, PR-39, 则含有一个线性的非 α -螺旋结构^[18]。防御素包括3个AMPs家族: α -、 β -、 δ -防御素, 一般以非氧化应激的方式杀灭微生物, α -防御素是首个特征化的AMPs家族, 是哺乳动物吞噬性白细胞颗粒的主要组成部分, 大量表达于人和小鼠小肠的PCs胞浆颗粒中^[19]。到目前为止, 小肠中只有PCs能合成并分泌AMPs, 而存在于肠道相关淋巴样组织中的M细胞, 只能摄取病原和过敏原, 并将之提呈给淋巴细胞。PCs AMPs的基本功能有二: (1)是保护机体免受肠道病原的攻

击; (2)是塑造肠道微生物群落的结构组成。正常肠道菌群之所以不引起病理改变, 与肠上皮的定植耐受有关, 当PCs功能受损时, 可影响上述两种主要功能, 出现肠道共生菌群紊乱, 甚至出现细菌向无菌的远隔器官移位。细菌移位(bacterial translocation, BT)是许多疾病感染或炎症并发症的病理基础, 包括自噬和ERS, 以及免疫缺陷病毒感染^[20]。

人PCs表达两种 α -防御素, 即HD5和HD6, 而小鼠的 α -防御素(也称cryptdin, 即隐窝素)基因家族庞大, 编码大约20种不同的防御素, 目前cryptdin1-6已经纯化, 其中, 在体外试验显示cryptdin4具有最强的抗微生物活性^[21]。实验表明, PCs α -防御素前体必须在金属基质蛋白酶7(matrix metalloproteinase 7, MMP7)的作用下, 才能变成有活性的效应分子, 而MMP7缺陷小鼠无法清除体内通过口服而定植或感染的致病菌^[22]。同样, 在囊性纤维化小鼠, PCs分泌出的未溶解颗粒堆积在隐窝腔, 无法发挥抗微生物作用, 会导致肠杆菌科细菌的过度生长^[23]。

α -防御素的杀菌能力通常依赖于与细菌胞膜成分的结合, AMPs通常带正电荷, 具有疏水性, 有利于他们选择性地与带负电荷的细菌胞膜成分结合, 在其表面形成膜孔, 破坏其细胞膜结构的完整性, 导致细菌溶解^[24](图1)。

除 α -防御素外, PCs还分泌其他AMPs, 如溶菌酶、分泌型磷脂酶A2、再生岛衍生蛋白III A(regenerating islet-derived protein IIIA, Reg IIIA)等, 已知分泌量最大的是两种 α -防御素。

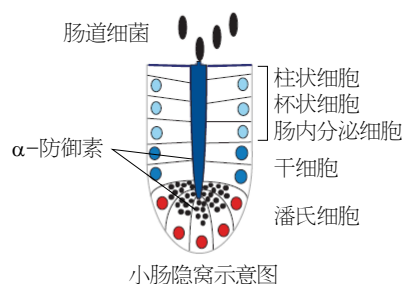


图 2 肠道细菌引发 α -防御素的分泌。

研究PCs生物学最好的动物模型是大鼠和小鼠,二者表达的AMPs中, α -防御素也同样占优势,尽管其种类比人类多得多。种系不同的小鼠,PCs分泌的AMPs谱不一样,有些品种能特异性的表达大量隐窝素相关肽类,以及一种叫做血管生成素的抗微生物RNase^[25]。人类、大鼠、小鼠PCs分泌的AMPs具有相似的生物活性^[26]。

人PCs表达最多的 α -防御素是HD5,由三个二硫键连接三对半胱氨酸残基,其配对方式是C1-6、C2-4和C3-5,其抗菌活性主要针对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌),对大肠杆菌等革兰氏阴性菌也有作用。HD5的精氨酸-6和谷氨酸-14之间有高度保守的盐桥,是该肽类分子抵抗蛋白水解作用的关键部位;亮氨酸-29是其生物活性二聚体形成的关键^[27]。HD5在抵抗肠道病原的侵袭和调节肠道微生物群落组成方面,有非常重要的意义;HD6则缺乏直接的抗菌活性,但Chu等^[28]研究认为,HD6可结合沙门菌鞭毛和I型菌毛等表面蛋白,再通过自我装配的方式形成微纤维丝和微网格,环绕、包围目标细菌,在体外抵御鼠伤寒沙门菌侵袭及转基因表达HD5小鼠模型保护口服细菌侵入方面,显示参与抵御病原入侵肠道的作用。

AMPs的分泌机制尚不完全清楚。有研究^[29]表明,虽然 α -防御素具有强大的抗菌作用,但在严格无菌喂养的小鼠及出生前小鼠是同样有表达,说明其分泌却并不依赖于细菌及其抗原成分的诱导。 α -防御素在人类新生儿及哺乳期大、小鼠的表达水平低,但成熟期后表达逐渐增加。 α -防御素以外的其他AMPs的表达,如人RegIII γ (小鼠同源基因为RegIII α)和血管生成素,则会因为细菌在肠道的存在而发生急剧的变化。

PCs α -防御素基因转录表达的调控,与细胞分化相关的转录因子有关,T细胞转录因子7样2(T cell transcription factor-7-like-2, Tcf7L2)

可能是这类关键的转录因子之一。该转录因子在Wnt/ β -连环蛋白的调控下,PCs在Tcf7L2的作用下表达病原模式识别受体,包括NOD2,这是识别细菌成分胞壁酰二肽的关键细胞内识别受体。 α -防御素的基线表达与NOD2有关,而RegIII γ 表达的上游信号则来源于与TLR及MyD88有关的细菌模式识别受体通路^[30]。

3 PCs与肠道固有免疫

肠道微生物群与人类的健康息息相关,其基因数量庞大,大约是人类基因组的100倍以上。肠道微生物群的主要功能是参与氨基酸、维生素的合成和分解难以吸收的多糖并从中提取能量;同时,对维护肠黏膜屏障的完整性也有重要作用,能对抗致病病原的入侵及促进免疫系统的发育。因此,可将肠道菌群看成人体内一个完整而独立的“虚拟器官”^[31]。小肠上皮是成年哺乳动物自我更新最快的组织之一,上皮祖细胞密集的增殖就发生在PCs的上方隐窝部位。从这个部位上行的更新至绒毛的两侧,这些细胞包括杯状细胞、丛细胞、肠内分泌细胞和肠细胞。隐窝基底部每更新分化出一个细胞替代旧的细胞,而后进入凋亡。PCs的更新与上述方法完全不一样,是向下行到底部,在那里,持续生存1 mo或更久,所以,最老的细胞往往在最底部。此外,PCs还能感知肠内的营养状况,加强干细胞在热量限制时的功能。肠上皮中的PCs能对各种微生物的刺激作出反应,合成和分泌多种蛋白质和抗微生物多肽(图2)。

组成肠黏膜屏障的肠上皮层中,绒毛肠细胞更新较快,一般寿命为2-3 d;而PCs以缓慢的速度更新,其寿命一般超过30 d。PCs对氨基甲酰胆碱、细菌及其抗原产物的反应是分泌 α -防御素及其他分子,能引起PCs分泌的细菌抗原有脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、MDP。钙离子活化钾通道mIKCa1是小鼠小肠上皮的PCs特有的,能对细胞做出反应性的分泌活动;通过应用mIKCa1抑制剂能抑制LPS诱导的隐窝素释放^[6]。PCs对肠道黏膜免疫的贡献,在转基因小鼠的研究中得到更多的证实。表达HD5的转基因小鼠能表达人PCs α -防御素,可保护小鼠抵抗致死剂量的鼠伤寒沙门氏菌感染^[23]。所以,PCs能通过控制细菌的侵入口,维护绒毛-隐窝微环境的内稳态。PCs的分泌功能,确定了其在肠道固有免疫中的地位和作用,以及在肠

道上皮表面建立黏膜免疫的新角色。有趣的是, PCs α -防御素水平与细菌之间存在着不同的相关性。PCs颗粒可表达TLR9, 给小鼠注射富含CqG序列的寡核苷酸, 可引起TLR9的下调及大分泌颗粒的减少, 从而能增加小鼠对毒力强大的鼠伤寒沙门氏菌的抵抗, 说明PCs可通过TLR9起到哨兵的作用^[32]。

小肠及其黏膜的固有免疫反应涉及多种机制: (1)物理作用: 如肠蠕动和肠上皮的不断更新; (2)化学屏障: 如表面覆盖的黏液; (3)细胞活动: 如吞噬细胞的作用; (4)信号通路: 如微生物模式识别受体、细胞因子和脂质介质等。这些机制与消化功能有关, 如胃液酸度、消化酶和胆盐, 都可能影响肠道局部的抗微生物宿主防御效果, 而PCs及其AMPs正是通过各种信号通路发挥作用的。

4 AMPs与肠道炎症及感染

回肠克罗恩病(Crohn's disease, CD)是IBD的一种重要病理类型, 表现为肠道内平衡状态的破坏而引起的慢性炎症。人 α -防御素(HD5和HD6)是由小肠PCs产生的重要AMPs, 在肠道炎症的发病机制中起重要作用。在CD中, NOD2突变可引起HD5和HD6的表达水平明显减少。研究^[33-35]发现, 尽管NOD2本身能通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)轻微上调 α -防御素的表达, 但在PCs分化过程中, 更能通过抑制MAPK通路的激活而下调这些 α -防御素的表达; 而CD患者过表达NOD2以及编码NOD2的基因突变, 不能引起NF- κ B的激活, 可以解释CD患者为何 α -防御素表达明显减少, 甚至出现NOD2的突变。

PCs及其分泌的多种效应蛋白与肠黏膜生理内稳态和疾病的发生密切相关。肠道的单层上皮是外环境与循环之间的物理屏障, 营养吸收所在的刷状缘, 完全暴露于肠道定植菌群及随饮食带来的微生物流中。在这种情况下, 上皮的转运必须维持平衡, 以保持微生物数量处于可控制的状态。近端小肠相对于远端回肠、盲肠和结肠, 其细菌数量更低, 说明PCsAMPs参与肠道的固有免疫, 以抵抗大多微生物的定植。PCs的分泌颗粒富含各种与宿主防御有关的蛋白质和多肽, 包括 α -防御素、sPLA2、溶菌酶、脂多糖结合蛋白, RegIII A(或RegIII γ)、黄嘌呤氧化酶、MMP7、CD95配体、IgA、

CD1d、富含半胱氨酸的肠多肽、CD15、金属硫蛋白、诱导IL-17A产生的一系列炎症因子、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、IL-1b和脂肪因子等, 这些分子参与了肠黏膜的固有免疫过程, 共同维护肠黏膜屏障处于平衡状态^[18,19,36]。

PCs α -防御素究竟是通过直接的多肽介导的杀菌活性, 还是通过调节肠道定植菌群的组成, 而发挥其在肠道感染中的作用, 至今尚未有明确的结论。表达人PCsHD5的转基因小鼠, 在抵抗野生型鼠伤寒沙门氏菌的感染时, 其存活率明显高于对照组。同时, 在分析该转基因小鼠肠道细菌种群及群落生态学的研究中发现, 小鼠远端15 cm菌群的组成有明显的变化, 其中, 在MMP7缺陷小鼠厚壁菌占63.4%、拟杆菌类占17.5%, 而转基因小鼠厚壁菌只占17.5%, 拟杆菌占69.3%, 而肠道定植菌的组成及感染在IBD的发病中占重要地位^[37]。在一个C57BL/6小鼠感染模型中, 刚地弓形虫能诱导TLR9 mRNA积聚、I型干扰素mRNA水平的升高, 并增加Cp3及Cp5 mRNA的表达, 基因敲除TLR9后予IFN- β , 上述其他分子水平的变化能复制, 而在敲除I型干扰素受体后, 不再出现上述变化, 说明I型干扰素可诱导小鼠隐窝素的产生。

5 PCs相关疾病

PCs一般定位于小肠, 有时也会在出现在胃肠道的其他部位, 如胃和结肠, 其机制尚不完全清楚, 目前考虑是对黏膜炎症诱发的一种化生反应^[38]。CD最常发生在远端小肠(回肠), 是PCs最多的部位。目前, 与PCs有关的CD易感基因, 正在不断鉴定和研究中, 他们之间的关系对阐明CD的发病机制有重要的意义^[38](图3)。

编码NOD2的基因突变是首个被确定的CD易感因素, 在CD患者中存在过表达^[39,40]。西方国家中, 超过50%的CD患者存在突变体, 其中5%-20%属于同一个突变的纯合子和混合杂合子。小鼠模型中PCs自噬功能失调加重的ERS, 能激发肠道炎症, 表达自噬蛋白Atg16l1突变体T300A的患者, 刚表现为异常的PCs形态和分泌颗粒的结构无序状态。富亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)和NOD2都可调节PCs的功能, 这些基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与CD的发病机制密切相关。由于NOD2

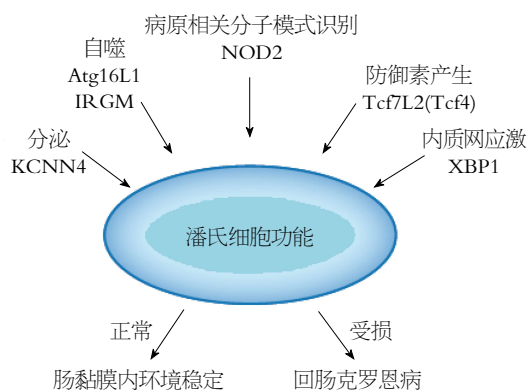


图3 潘氏细胞生理和病理相关基因。

表达于PCs, 在体外实验研究中发现, PCs能对NOD2的配体胞壁酰二肽直接发生应答, 从而动员颗粒释放并分泌入隐窝腔中, 而CD相关的NOD2 SNP改变会导致PCs对MDP应答缺陷^[41,42]。然而, 从小鼠体内分离培养的内脏器官, 也就是所谓的“迷你肠”, 给予细菌产物刺激, 包括MDP直接刺激, 并不能诱导PCs分泌, 说明NOD2可能通过控制其他通路来调节PCs的功能。在全基因组关联分析中^[43,44], LRRK2与帕金森病(Parkinson disease, PD)患者并发CD和麻风病有关, 然而LRRK2在神经系统与胃肠道的功能之间的关联, 尚待进一步研究; PD患者LRRK2能调节囊泡的转运、自噬、细胞支架的组织 and 线粒体效应, 这个发现对于研究PCs合成的AMPs如何转运至致密核心囊泡(dense core vesicles, DCVs), 有很大的启示。

NOD2不是一个膜结合分子, 而是一个胞浆分子, 故不是一个细菌识别的直接靶目标。NOD2和多功能的蛋白激酶LRRK2, 二者都由IBD相关的基因编码, 肠道共生菌可以通过招募NOD2和GTP结合蛋白Rab2a到富含DCVs上, 从而介导溶菌酶的正确转运; 而NOD2、LRRK2和Rab2a缺陷均能重要的AMPs转动异常并快速降解而失去生物活性, 进而影响小鼠对肠道菌群的控制能力, 诱发IBD^[41]。研究^[45]发现, 感染鼠伤寒沙门氏菌后, 小肠PCs特异性溶菌酶、溶菌酶阳性PCs以及PCs内的颗粒数均减少, 同时伴随着PCs总数的增加, 隐窝有丝分裂频率增加(通过增殖标志物PCNA染色的增加而体现)和绒毛凋亡, 认为PCs数量的增加可能与感染后发生的急性肠道炎症反应有关, 类似于系统感染后中性粒细胞的增加。

鉴于PCs在固有免疫中的作用, 在器官移

植中亦可能影响患者的生理功能。移植物抗宿主病是同种异体造血干细胞移植的一个重要并发症, 研究^[46]发现, 接受移植的患者粪便中AMPs的 α -防御素表达水平受影响, 导致肠道微生物群落的生物多样性发生改变, 继而出现微生物移位至血流引起全身感染, 说明粪便 α -防御素可能成为监测肠微生物平衡的一个重要的标志物。

自身免疫性多内分泌腺-念珠菌病-外胚层营养障碍是一种以慢性皮肤黏膜念珠菌病、甲状旁腺功能减退及肾上腺功能不全为主要特征的自身免疫性疾病, 患者多伴有肠道功能紊乱, 研究发现患者持续出现的胃肠道症状与针对PCs颗粒的自身免疫激活有关。当小鼠缺乏自身免疫调节因子, 或编码该因子的基因发生突变时, 会导致机体对PCs颗粒失去耐受, 引起针对肠道 α -防御素的自身免疫反应, 诱导机体产生 α -防御素特异性自身抗体, 激活特异性的CD8⁺细胞, 攻击PCs, 导致该细胞数量的减少或消失, 从而出现相关的消化道症状, 如肠道菌群组成的变化等^[47]。

对溃疡性结肠炎风险基因的预测发现: 1型干扰素受体表达于肠上皮细胞, 可抑制PCs及杯状细胞功能, 当其数量减少时, 可改变肠道微生物的组成和上皮的再生速度, 促进结肠炎相关肿瘤的形成; 而将该基因缺陷小鼠与正常小鼠混合同笼喂养后, 其肠道微生物群的变化与上皮的高增殖性均有所好转, 为PCs、其周围细胞与肠道正常微生物群落之间的关系, 提供了一个有趣的研究范例^[38]。

自噬通路的缺陷能损害PCs, 研究^[48]报道Atg16l1突变小鼠出现PCs功能异常, 可能与CD的发病有关, 而低水平的Atg16l1能导致分泌颗粒形成及释放入肠腔出现异常; 肠上皮Atg7基因敲除小鼠, 其PCs颗粒明显变小, 溶菌酶的水平也降低; 而予以自噬抑制剂的小鼠, 能导致溶菌酶脱酸化, 引起PCs功能异常。说明机体自噬通路损害时, 机体暴露于一些特殊的病原微生物, 可能激发肠道炎症, 与CD的发病类似。

有研究表明, PCs还能直接诱导炎症。在由TNF α 诱导的休克小鼠模型中, IL-17R缺陷小鼠及给予抗IL-17A后的野生小鼠, 休克症状明显轻于对照组。尽管IL-17A首次鉴定来自于活化的Th17细胞, 实验显示TNF α 诱导的机体功能紊乱主要来自于PCs颗粒中的IL-17介导, 而

不是由髓源性或Th17细胞源性的IL-17介导^[49]. 由于源自PCs的促炎症细胞因子在诱导休克或肠道免疫反应中的作用, 可能成为全身或局部炎症治疗的新靶点.

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种主要发生于早产儿的疾病, 是新生儿重症监护室最常见的死亡因素之一. 一项对NEC患儿LPS感受器TLR/MD-2受体的分析研究认为, NEC与早产儿黏膜免疫缺陷有关; 正常新生儿和成年人MD-2的免疫反应非常明显, 而在早产儿NEC的PCs中, 该分子的表达是阴性的. PCs是目前发现的唯一对这种共受体免疫阳性的细胞类型, 研究^[50]说明早产儿PCs对LPS的识别缺陷, 一旦早产儿暴露于肠道细菌不断定植刺激的环境下, 微生态的改变可能成为NEC的一个易感因素.

6 展望

抗生素的使用拯救了一大批严重感染的患者, 但即使这样, 也有许多不利的因素存在, 包括多重耐药抗生素细菌的增加、机会性感染在住院患者的高发生率, 以及投入-产出效益等问题. 由此, AMPs的应用, 以及对一些分泌细胞如PCs的功能调控, 就具有许多优势. 例如, 从抗微生物机制上, 相对于抗生素的使用, 机体不会出现耐药的问题, 并且, 由于是内源性多肽类, 使用上也相对安全. 此外, 固有免疫在肠道宿主防御中起着关键的作用. 肠上皮固有免疫不是一个消极的非特异性过程, 而是一个潜在的井然有序的系統. Rishi等^[51]在研究中, 将 α -防御素应用于鼠伤寒沙门菌感染, 但是, 考虑到 α -防御素机体可能因胃酸等诸多胃肠道不利因素的存在而影响其生物利用度, 用壳聚糖和三聚磷酸盐按5:2的比例, 通过离子凝胶法将重组的cryptdin2装载于大小约105 nm \pm 7 nm的纳米颗粒中, 4.5 h后, 药物的包封率为60%, 体外试验显示65%的成分能正常释放出来; 同时, cryptdin2纳米胶囊给感染致命鼠伤寒沙门氏菌的小鼠口服后, 生存率达83%, 小鼠体内的细菌载量明显减少, 而对照组的死亡率达100%. 肝纤维化和肝衰竭与肠道BT有密切的关系, 移位多属于肠道正常菌群, 在肠道屏障功能损害的情况下, 移位至本来无菌的器官. Teltschik等^[52]研究发现, 40%的肝纤维化大鼠模型能检测到BT, 与无BT的大鼠比较, 出现

BT的大鼠PCs α -防御素水平明显降低, 发生BT的肝纤维化大鼠, 远端小肠黏膜对不同肠道细菌的抗菌活性减弱. 针对BT在肝病中的发生, 我们应用GFP标记的大肠杆菌给肝衰竭大鼠服用后, 观察到发生BT的肝衰竭大鼠, 其肝功能损害重于无BT的对照组动物, 而在应用乳果糖或思密达后, 能减少移位细菌的数量, 进而改善大鼠的肝脏病理改变^[53]; 同时, 进一步的研究^[54,55]发现肝衰竭大鼠PCs脱颗粒后, 随着AMPs水平的变化, 其病原相关分子模式发生改变, 影响BT及肠道细菌的生态学改变. 这些临床前研究, 通过合适的包装技术, 延长了药物的保存期、保护了药物免于破坏, 也增加了药物的生物利用度, 最大限度地发挥了其生物学功能. 同时, 我们将在之前建立的肝衰竭大鼠模型基础上, 更深入地探索PCs及其AMPs、BT和肝衰竭病程中的肠黏膜屏障及固有免疫变化之间的关系及分子机制, 给未来AMPs的临床应用带来了曙光^[56,57].

7 结论

位于小肠隐窝基底部的PCs, 通过分泌AMPs及其他相关免疫分子, 参与了肠道微生物群落结构的塑造及肠黏膜固有免疫等重要的生理、病理机制. 近年来, 关于PCs的生物学、AMPs的功能、肠黏膜屏障的维护、BT的发生、宿主-微生物的相互关系以及PCs与肠道炎症、全身感染的关系等方面的研究逐渐增多, 推动了肠黏膜免疫机制的研究进展, 为肠道微生态平衡的研究及应用奠定了基础, 也为PCs及AMPs的临床应用提供了新的思路^[58].

8 参考文献

- 1 Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-368 [PMID: 21423246 DOI: 10.1038/nrmicro2546]
- 2 Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 523-531 [PMID: 21122555 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010]
- 3 Clevers H. The Paneth cell, caloric restriction, and intestinal integrity. *N Engl J Med* 2012; 367: 1560-1561 [PMID: 23075184 DOI: 10.1056/NEJMcibr1208353]
- 4 Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 81-88 [PMID: 25426970 DOI: 10.1097/MOG.000000000000144]

- 5 Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 156-170 [PMID: 11846026]
- 6 Ayabe T, Wulff H, Darmoul D, Cahalan MD, Chandy KG, Ouellette AJ. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by mKCa1, a Ca²⁺-activated, intermediate conductance potassium channel. *J Biol Chem* 2002; 277: 3793-3800 [PMID: 11724775 DOI: 10.1074/jbc.M107507200]
- 7 De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G104-G111 [PMID: 17363465 DOI: 10.1152/ajpgi.00548.2006]
- 8 Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469: 323-335 [PMID: 21248839 DOI: 10.1038/nature09782]
- 9 Hodin CM, Lenaerts K, Grootjans J, de Haan JJ, Hadfoune M, Verheyen FK, Kiyama H, Heineman E, Buurman WA. Starvation compromises Paneth cells. *Am J Pathol* 2011; 179: 2885-2893 [PMID: 21986443 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.030]
- 10 Kaser A, Flak MB, Tomczak MF, Blumberg RS. The unfolded protein response and its role in intestinal homeostasis and inflammation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 2772-2779 [PMID: 21821022 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.07.008]
- 11 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
- 12 Hodin CM, Verdam FJ, Grootjans J, Rensen SS, Verheyen FK, Dejong CH, Buurman WA, Greve JW, Lenaerts K. Reduced Paneth cell antimicrobial protein levels correlate with activation of the unfolded protein response in the gut of obese individuals. *J Pathol* 2011; 225: 276-284 [PMID: 21630271 DOI: 10.1002/path.2917]
- 13 Stockinger S, Albers T, Duerr CU, Ménard S, Pütsep K, Andersson M, Hornef MW. Interleukin-13-mediated paneth cell degranulation and antimicrobial peptide release. *J Innate Immun* 2014; 6: 530-541 [PMID: 24556597 DOI: 10.1159/000357644]
- 14 Farin HF, Karthaus WR, Kujala P, Rakhshandehroo M, Schwank G, Vries RG, Kalkhoven E, Nieuwenhuis EE, Clevers H. Paneth cell extrusion and release of antimicrobial products is directly controlled by immune cell-derived IFN- γ . *J Exp Med* 2014; 211: 1393-1405 [PMID: 24980747 DOI: 10.1084/jem.20130753]
- 15 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395 [PMID: 11807545 DOI: 10.1038/415389a]
- 16 Bevins CL. The Paneth cell and the innate immune response. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 572-580 [PMID: 15703685]
- 17 Stromberg R, Ottosson H, Miraglia E, Nylen F, Gudmundsson G, Agerberth B. Boosting Innate Immunity with New Potent Inducers of Antimicrobial Peptide Expression. *Scand J Immunol* 2014; 79: 432-432
- 18 Lee TH, Hall KN, Aguilar MI. Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 25-39 [PMID: 26139112]
- 19 Cole JN, Nizet V. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses. *Microbiol Spectr* 2016; 4: VMBF-0006-2015 [PMID: 26999396 DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0006-2015]
- 20 Zaragoza MM, Sankaran-Walters S, Canfield DR, Hung JK, Martinez E, Ouellette AJ, Dandekar S. Persistence of gut mucosal innate immune defenses by enteric α -defensin expression in the simian immunodeficiency virus model of AIDS. *J Immunol* 2011; 186: 1589-1597 [PMID: 21178012 DOI: 10.4049/jimmunol.1002021]
- 21 Lehrer RI, Lu W. α -Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev* 2012; 245: 84-112 [PMID: 22168415 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x]
- 22 Mastroianni JR, Costales JK, Zaksheske J, Selsted ME, Salzman NH, Ouellette AJ. Alternative luminal activation mechanisms for paneth cell α -defensins. *J Biol Chem* 2012; 287: 11205-11212 [PMID: 22334698 DOI: 10.1074/jbc.M111.333559]
- 23 Liu J, Walker NM, Cook MT, Ootani A, Clarke LL. Functional Cftr in crypt epithelium of organotypic enteroid cultures from murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C1492-C1503 [PMID: 22403785 DOI: 10.1152/ajpcell.00392.2011]
- 24 Bevins CL. Innate immune functions of α -defensins in the small intestine. *Dig Dis* 2013; 31: 299-304 [PMID: 24246978 DOI: 10.1159/000354681]
- 25 Andersson ML, Karlsson-Sjöberg JM, Pütsep KL. CRS-peptides: unique defense peptides of mouse Paneth cells. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 367-376 [PMID: 22535181 DOI: 10.1038/mi.2012.22]
- 26 Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 269-273 [PMID: 12548285 DOI: 10.1038/ni888]
- 27 Rajabi M, Ericksen B, Wu X, de Leeuw E, Zhao L, Pazgier M, Lu W. Functional determinants of human enteric α -defensin HD5: crucial role for hydrophobicity at dimer interface. *J Biol Chem* 2012; 287: 21615-21627 [PMID: 22573326 DOI: 10.1074/jbc.M112.367995]
- 28 Chu H, Pazgier M, Jung G, Nuccio SP, Castillo PA, de Jong MF, Winter MG, Winter SE, Wehkamp J, Shen B, Salzman NH, Underwood MA, Tsolis RM, Young GM, Lu W, Lehrer RI, Bäuml AJ, Bevins CL. Human α -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science* 2012; 337: 477-481 [PMID: 22722251 DOI: 10.1126/science.1218831]
- 29 Putsep K, Axelsson LG, Boman A, Midtvedt T, Normark S, Boman HG, Andersson M. Germ-free and colonized mice generate the same products from enteric prodefensins. *J Biol Chem* 2000; 275: 40478-40482 [PMID: 11010975 DOI: 10.1074/jbc.M007816200]
- 30 Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, Ley R, Wakeland EK, Hooper LV. The antibacterial lectin RegIII γ promotes the spatial segregation of microbiota

- and host in the intestine. *Science* 2011; 334: 255-258 [PMID: 21998396 DOI: 10.1126/science.1209791]
- 31 Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]
- 32 Bauer S, Kirschning CJ, Häcker H, Redecke V, Hausmann S, Akira S, Wagner H, Lipford GB. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9237-9242 [PMID: 11470918 DOI: 10.1073/pnas.161293498]
- 33 Brant SR, Huang C, Haritunians T, Okou DT, Cutler DJ. 387 immunochip Implicates Multiple Genetic Loci for African American IBD Including HLA-DRB1 for UC, NOD2, PTGER4, IL23R, LZKF3 and STAT5A/STAT3 for CD and Several Regions of Significant Admixture Linkage Disequilibrium. *Gastroenterology* 2015; 148: S80-S80 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)30281-X]
- 34 Corridoni D, Marinis J, Abbott D, Cominelli F. Defective NOD2 Signaling and Innate Cytokine Production in Response to MDP in Experimental Crohn's Disease (CD). *Gastroenterology* 2012; 142: S873-S873 [DOI: 10.1016/j.cyto.2011.07.335]
- 35 Lawrance IC. NOD2 and CD. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2596-2597 [PMID: 21509912 DOI: 10.1002/ibd.21727]
- 36 Tan G, Zeng B, Zhi FC. Regulation of human enteric α -defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *Eur J Cell Biol* 2015; 94: 60-66 [PMID: 25433720 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.10.007]
- 37 Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 292-301 [PMID: 19352175 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832a8a5d]
- 38 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
- 39 Pierdomenico M, Cesi V, Cucchiara S, Vitali R, Prete E, Costanzo M, Aloia M, Oliva S, Stronati L. NOD2 Is Regulated By Mir-320 in Physiological Conditions but this Control Is Altered in Inflamed Tissues of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 315-326 [PMID: 26752466 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000659]
- 40 Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annesse V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskis L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DP, Barrett JC, Lees CW. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387: 156-167 [PMID: 26490195 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1]
- 41 Zhang Q, Pan Y, Yan R, Zeng B, Wang H, Zhang X, Li W, Wei H, Liu Z. Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis. *Nat Immunol* 2015; 16: 918-926 [PMID: 26237551 DOI: 10.1038/ni.3233]
- 42 Schnitzler F, Friedrich M, Wolf C, Stallhofer J, Angelberger M, Diegelmann J, Olszak T, Tillack C, Beigel F, Göke B, Glas J, Lohse P, Brand S. The NOD2 Single Nucleotide Polymorphism rs72796353 (IVS4+10 A & gt; C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other NOD2 Mutations. *PLoS One* 2015; 10: e0116044 [PMID: 26147989 DOI: 10.1371/journal.pone.0116044]
- 43 Shaikh KT, Yang A, Youshin E, Schmid S. Transgenic LRRK2 (R1441G) rats-a model for Parkinson disease? *PeerJ* 2015; 3: e945 [PMID: 26020005 DOI: 10.7717/peerj.945]
- 44 Gan-Or Z, Leblond CS, Mallett V, Orr-Urtreger A, Dion PA, Rouleau GA. LRRK2 mutations in Parkinson disease; a sex effect or lack thereof? A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 778-782 [PMID: 25962553 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.002]
- 45 Martinez Rodriguez NR, Eloi MD, Huynh A, Dominguez T, Lam AH, Carcamo-Molina D, Naser Z, Desharnais R, Salzman NH, Porter E. Expansion of Paneth cell population in response to enteric Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. *Infect Immun* 2012; 80: 266-275 [PMID: 22006567 DOI: 10.1128/IAI.05638-11]
- 46 Eriguchi Y, Nakamura K, Hashimoto D, Shimoda S, Shimono N, Akashi K, Ayabe T, Teshima T. Decreased secretion of Paneth cell α -defensins in graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 702-706 [PMID: 26198302 DOI: 10.1111/tid.12423]
- 47 Dobeš J, Neuwirth A, Dobešová M, Vobořil M, Balounová J, Ballek O, Lebl J, Meloni A, Krohn K, Kluger N, Ranki A, Filipp D. Gastrointestinal Autoimmunity Associated With Loss of Central Tolerance to Enteric α -Defensins. *Gastroenterology* 2015; 149: 139-150 [PMID: 25982289 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.009]
- 48 Wittkopf N, Günther C, Martini E, Waldner M, Amann KU, Neurath MF, Becker C. Lack of intestinal epithelial atg7 affects paneth cell granule formation but does not compromise immune homeostasis in the gut. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 278059 [PMID: 22291845 DOI: 10.1155/2012/278059]
- 49 Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, Cauwels A, Joosten LA, Lubberts E, van den Berg WB, Libert C. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med* 2008; 205: 1755-1761 [PMID: 18663129 DOI: 10.1084/jem.20080588]
- 50 Wolfs TG, Derikx JP, Hodin CM, Vanderlocht J, Driessen A, de Bruïne AP, Bevins CL, Lasitschka F, Gassler N, van Gemert WG, Buurman WA. Localization of the lipopolysaccharide recognition complex in the human healthy and inflamed premature and adult gut. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 68-75 [PMID: 20014022 DOI: 10.1002/ibd.20995]
- 51 Rishi P, Bhogal A, Arora S, Pandey SK, Verma

- I, Kaur IP. Improved oral therapeutic potential of nanoencapsulated cryptdin formulation against *Salmonella* infection. *Eur J Pharm Sci* 2015; 72: 27-33 [PMID: 25724130 DOI: 10.1016/j.ejps.2015.02.014]
- 52 Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; 55: 1154-1163 [PMID: 22095436 DOI: 10.1002/hep.24789]
- 53 Yang J, Nie QH, Wang AH, Huang XF, Liu QQ, Li YM. Effects of intestinal intervention on bacterial translocation in a rat model of acute liver failure in vivo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1316-1322 [PMID: 20595903 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833ccaae]
- 54 杨洁, 聂青和. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 66-69
- 55 杨洁, 王安辉, 聂青和, 刘清泉, 李运明, 阎永平. 天然蒙脱石对大鼠急性肝衰竭血中内毒素及单核细胞表面Toll样受体4表达的影响. 肝脏 2009; 14: 295-298
- 56 聂青和. 肝硬化慢性肝衰竭临床治疗实践. 中国实用内科杂志 2013; 33: 698-701
- 57 聂青和, 朱婷. 肝衰竭并发症治疗新进展. 传染病信息 2014; 27: 204-208
- 58 聂青和, 朱婷. 维持肝衰竭内环境稳态的临床实践. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 125-128

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》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、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

过表达KLF17对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微

背景资料

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是结直肠癌发生侵袭转移的重要机制之一,其分子调控机制尚未阐明。KLF17作为可能的抑癌基因与多种上皮性肿瘤的上皮间质转化、增殖及侵袭转移密切相关。KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关。但KLF17在结直肠癌细胞的侵袭转移中的作用及分子机制尚未阐明。

彭晶晶, 长江航运总医院消化内科 湖北省武汉市 430015

孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫微, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

彭晶晶, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤疾病的治疗与临床基础研究。

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省自然科学基金一般面上基金资助项目, No. 2016CFB595。

作者贡献分布: 此课题由瞿紫微、彭晶晶及孟庆彬设计; 研究过程由彭晶晶、孟庆彬、肖新波、陈华涛、赵春翔及孟庆彬操作完成; 数据分析由彭晶晶、瞿紫微及肖新波完成; 本论文写作由彭晶晶、孟庆彬及瞿紫微完成。

通讯作者: 瞿紫微, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科。
quziwei007@126.com
电话: 027-85332695

收稿日期: 2016-11-09
修回日期: 2016-11-27
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Influence of KLF17 overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells

Jing-Jing Peng, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Zi-Wei Qu

Jing-Jing Peng, Department of Gastroenterology, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430015, Hubei Province, China

Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Zi-Wei Qu, Department of Gastrointestinal

Surgery, the First Hospital of Wuhan City, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Province Scientific Research Project, No.WJ2015Z063; Wuhan City Medical Research Project, No.WX16C39; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2016CFB595.

Correspondence to: Zi-Wei Qu, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan City, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. quziwei007@126.com

Received: 2016-11-09
Revised: 2016-11-27
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To assess the impact of KLF17 overexpression on the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasive ability of SW480 colorectal cancer cells.

METHODS

The recombinant KLF17 expression plasmid with EGFP was transfected into SW480 cells, and non-transfected SW480 cells and SW480 cells transfected with the empty vector were used as controls. The changes in KLF17 mRNA and protein expression were detected by real-time PCR and Western blot at 48 h after transfection with the recombinant KLF17 expression plasmid. The changes in the expression of epithelial and mesenchymal makers in SW480 cells were detected by real-time PCR and Western blot. Transwell chamber invasion assay was used to investigate the

同行评议者

邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科; 韩安家, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院病理科

effect of *KLF17* gene transfection on the invasive potential of SW480 cells.

RESULTS

The expression levels of *KLF17* mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (2.5087 ± 0.0288 ; 0.6100 ± 0.0579) were significantly increased compared with those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0198 ; 0.3543 ± 0.0340) ($P < 0.01$ for both). The expression levels of E-cadherin mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (2.0704 ± 0.0620 ; 0.5446 ± 0.0245) were significantly higher than those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0106 ; 0.3952 ± 0.0430) ($P < 0.01$ for both), while the expression levels of vimentin mRNA and protein in SW480 cells transfected with the recombinant plasmid (0.4622 ± 0.0279 ; 0.3290 ± 0.0367) were significantly lower than those in non-transfected SW480 cells (1.0000 ± 0.0780 ; 0.5229 ± 0.0496) ($P < 0.01$ for both). After transfection with the recombination *KLF17* expression plasmid, the invasive ability of SW480 cells (86.67 ± 10.97) was significantly lower than that of non-transfected SW480 cells (145.30 ± 11.37) and SW480 cells transfected with the empty vector (135.33 ± 12.66) ($P < 0.01$ for both).

CONCLUSION

KLF17 may inhibit SW480 cancer cell invasion by inhibiting EMT.

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

Key Words: *KLF17*; Colorectal cancer; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion

Peng JJ, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX, Qu ZW. Influence of *KLF17* overexpression on epithelial-mesenchymal transition and invasion of SW480 colorectal cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 220-226 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.220>

摘要

目的

研究*KLF17*基因转染对人结直肠癌细胞株SW480上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和体外侵袭能力的影响。

方法

将带有绿色荧光蛋白的重组*KLF17*表达质

粒PIRES-EGFP-*KLF17*转染至SW480细胞中, 以未转染质粒的SW480细胞作为对照, 转染空载质粒的SW480细胞作为阴性对照。荧光定量PCR和Western blot法检测转染前后*KLF17* mRNA和蛋白表达水平。采用QPCR和Western blot检测转染前后SW480细胞EMT上皮标志物E钙黏素(E-cadherin)和间质标志物波形蛋白(Vimentin)的表达变化。用Transwell小室实验检测*KLF17*基因转染对SW480细胞的体外侵袭能力的影响。

结果

*KLF17*转染48 h后SW480细胞中*KLF17* mRNA和蛋白表达水平(2.5087 ± 0.0288 ; 0.6100 ± 0.0579)均较对照组(1.0000 ± 0.0198 ; 0.3543 ± 0.0340)明显升高(均 $P < 0.01$); 转染*KLF17*基因后, SW480细胞中E-cadherin mRNA和蛋白的表达量(2.0704 ± 0.0620 ; 0.5446 ± 0.0245)较对照组均(1.0000 ± 0.0106 ; 0.3952 ± 0.0430)均显著升高(均 $P < 0.01$), Vimentin mRNA和蛋白的表达量(0.4622 ± 0.0279 ; 0.3290 ± 0.0367)较对照组(1.0000 ± 0.0780 ; 0.5229 ± 0.0496)均显著降低(均 $P < 0.01$); 转染*KLF17*基因后SW480细胞的体外侵袭能力(86.67 ± 10.97 个)较对照组(145.30 ± 11.37 个)及阴性对照组(135.33 ± 12.66 个)均显著降低(均 $P < 0.01$)。

结论

*KLF17*基因可能通过抑制结直肠癌细胞EMT而降低其侵袭能力。

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

关键词: *KLF17*; 结直肠癌; 上皮-间质转化; 侵袭

核心提要: *KLF17*作为可能的抑癌基因在结直肠癌侵袭转移中的作用及分子机制鲜有报道。本实验发现初步证实*KLF17*过表达可能通过抑制上皮间质转化降低结直肠癌细胞的侵袭能力。

彭晶晶, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 瞿紫薇. 过表达*KLF17*对结直肠癌细胞SW480上皮-间质转化和体外侵袭能力的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 220-226 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.220>

0 引言

结直肠癌的复发和转移是影响其治疗效果的主要障碍^[1-5], 而且至今癌细胞获得侵袭转移

■ 研究前沿

有关*KLF17*在结直肠肿瘤中的表达及作用是当前研究的热点及重点。但是*KLF17*在结直肠肿瘤上皮间质转化及侵袭转移中的作用机制尚未阐明, 亟待研究。

■ 相关报道

本文发现KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关, 但其在结直肠癌转移中的作用及机制至今尚鲜有报道。

表 1 QPCR引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
KLF17	TAGTAAAGGGGATGGTGCGA	CTCACACCCTAGCCAAAGCC
E-cadherin	TTGTGGAAGGAATGGAGGAGTC	ACCTGGAATTGGGCAATGTG
Vimentin	AGATGGCCCTTGACATTGAG	TGGAAGAGGCAGAGAAATCC
GAPDH	CGACCACTTTGTCAAGCTCA	AGGGGTCTACATGGCAACTG

能力的机制尚未完全阐明^[6-8]。细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是指在生理或者病理条件下正常的上皮细胞向间质性细胞转变的一种现象^[9,10]。研究^[11-14]表明, 细胞发生EMT能够显著增强肿瘤细胞的侵袭转移能力, 并且已经在多种恶性肿瘤中得到证实。EMT的发生会引起细胞之间的黏附能力丧失, 进而导致细胞转移和侵袭能力增强^[15]。目前靶向抑制肿瘤细胞的侵袭转移已成为肿瘤疾病防治的重要环节。Krüppel样因子(Krüppel like factors, KLFs)是指一类在羧基端有3个C₂H₂锌指结构的转录因子, 在细胞增殖、分化和凋亡过程中具有广泛的调控作用^[16,17]。KLF17与多种上皮性肿瘤的发展密切相关, 不仅参与肿瘤细胞的增殖与分化, 还参与调节肿瘤细胞的侵袭转移^[18-22]。研究^[23,24]发现KLF17低表达与结直肠癌患者的预后密切相关。

本研究通过建立KLF17过表达质粒, 并将其转染至人的结直肠癌SW480细胞中, 检测EMT发生的标志性物质E钙黏素(E-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)的mRNA以及蛋白表达水平变化及其对SW480细胞侵袭能力的影响, 以期揭示KLF17在结直肠癌细胞的侵袭转移中可能发挥的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 人结直肠癌细胞系SW480由本实验室保存。PIRES-EGFP质粒购自武汉华联科生物公司; 自行构建KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17。Tranwell小室购自Coring Coster公司; KLF17抗体购自Santa Cruz公司; E-cadherin和Vimentin抗体购自Thermo公司; RNA TRIzol提取试剂盒、QPCR试剂盒和反转录试剂盒购自Takara公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人结直肠癌细胞株SW480培养于含10%胎牛血清的杜尔伯科改良伊格尔

(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)培养液中, 37℃、50 mL/L CO₂条件下培养; 0.3%胰酶消化和传代, 取对数生长期细胞备用。

1.2.2 基因转染实验: 使用电转法将KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17转入SW480细胞中。转染24 h前将细胞进行分瓶传代, 然后用0.25%胰酶消化, PBS缓冲液冲洗3次, 显微镜下细胞计数并调节浓度为2×10⁶/30 μL, 置于冰上备用。将重组质粒和细胞悬液加入4 mm电转杯中, 混合均匀, 冰浴5-10 min。电压450 V, 电容500 μF电转条件下进行电穿孔。电转完毕后, 将电转杯取出并冰浴5-10 min, 然后将细胞转移到24孔细胞培养板中, 每孔加入含10%胎牛血清的DMEM培养液1 mL, 37℃、50 mL/L CO₂条件下培养。实验组为转染重组质粒PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞, 阴性对照组为转染空载质粒, 以未转染的SW480细胞作为对照。

1.2.3 QPCR和Western blot法检测KLF17的表达: 收集转染后48 h的细胞, 用TRIzol裂解细胞并提取细胞总RNA, 使用PrimeScript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(Takara公司)进行cDNA合成反应。采用Primer Premier 5.0软件设计引物并由武汉华联科生物公司合成, 引物序列如表1。采用20 μL反应体系(2×SYBR Premix Ex Taq™ 9 μL, 上游引物0.5 μL, 下游引物0.5 μL, cDNA溶液1 μL, DEPC H₂O 9 μL)进行QPCR反应, 95℃预变性30 s, 95℃ 20 s, 60℃ 15 s, 72℃ 20 s, 40个循环。采用ΔΔCt法进行定量结果的处理。各组细胞总蛋白的提取采用武汉华联科生物公司的蛋白提取试剂盒抽提, BCA法定量蛋白。取细胞总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 检测各组中KLF17的蛋白含量。

1.2.4 转染前后细胞侵袭能力的检测: 实验前将Tranwell小室滤膜每孔加入50 μL按1:3比例混合Matrigel和无血清RPMI 1640培养基, 培养箱中聚合2 h。取对数生长期细胞消化计数, 用

1640培养基重悬细胞并调整浓度 1×10^5 个/mL后, 取10 μ L细胞悬液接种于上室, 下室用常规培养基作趋化因子, 37 $^{\circ}$ C培养24 h后取出滤膜, 擦去胶和上室细胞, 4%多聚甲醛固定、Gimsa染色, 显微镜下计数并拍照。

1.2.5 E-cadherin和Vimentin表达检测: QPCR和Western blot法检测细胞中EMT上皮及间质标志物E-cadherin和Vimentin的表达, 方法步骤同1.2.3。QPCR引物如表1。

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行数据分析, 计量资料分析结果以mean \pm SD表示, QPCR、Western blot和侵袭实验结果采用单因素方差分析(one-way ANOVA)处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染后KLF17、E-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平变化 KLF17重组表达质粒PIRES-EGFP-KLF17经双酶切及测序鉴定证实序列完全正确, 说明KLF17表达载体构建成功。如图1所示, 转染PIRES-EGFP-KLF17重组质粒的SW480细胞48 h后KLF17 mRNA表达水平(2.5087 ± 0.0288)显著高于对照组(1.0 ± 0.0198)和阴性对照组(1.1044 ± 0.0517)(均 $P < 0.01$), 说明KLF17已经成功转染入SW480细胞中且能够在细胞中正常表达; 转染PIRES-EGFP-KLF17后, 实验组E-cadherin的mRNA表达水平(2.0704 ± 0.0620)显著高于对照组(1.0 ± 0.0106)及阴性对照组(0.9287 ± 0.0337)(均 $P < 0.01$), 实验组Vimentin的mRNA表达水平(0.4622 ± 0.0279)显著低于对照组(1.0 ± 0.0780)及阴性对照组(1.1888 ± 0.1207)(均 $P < 0.01$)。

2.2 KLF17基因转染后SW480细胞中E-cadherin和Vimentin蛋白表达水平变化 Western blot检测结果如图2所示, KLF17和E-cadherin在转染PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞中的蛋白表达水平(0.610 ± 0.0579 和 0.5446 ± 0.0245)显著高于对照组(0.3543 ± 0.034 和 0.3952 ± 0.043)($P < 0.01$), 阴性对照组(0.3856 ± 0.018 和 0.4023 ± 0.0391)与对照组相比无明显变化。与对照组(0.5229 ± 0.0496)和阴性对照组(0.5339 ± 0.0134)相比, 实验组SW480细胞中Vimentin蛋白表达水平(0.329 ± 0.0367)显著降低($P < 0.01$)。

2.3 KLF17基因转染对SW480细胞侵袭能力的影响 Transwell体外侵袭实验观察到, 48 h后各

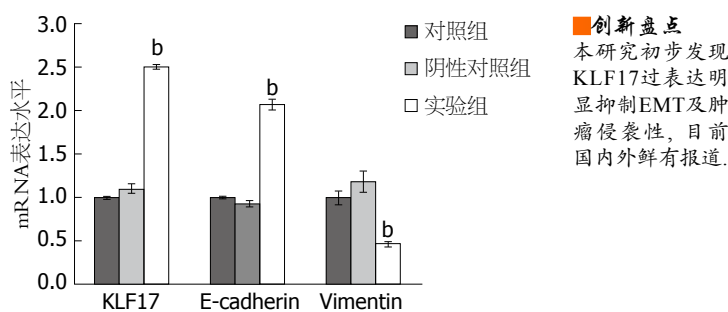


图1 转染KLF17后SW480细胞中E-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平变化。转染PIRES-EGFP-KLF17重组质粒48 h后的SW480细胞KLF17的mRNA表达水平显著高于对照组和阴性对照组。实验组E-cadherin的mRNA表达水平显著高于对照组, 实验组Vimentin的mRNA表达水平显著低于对照组。^b $P < 0.01$ vs 对照组。

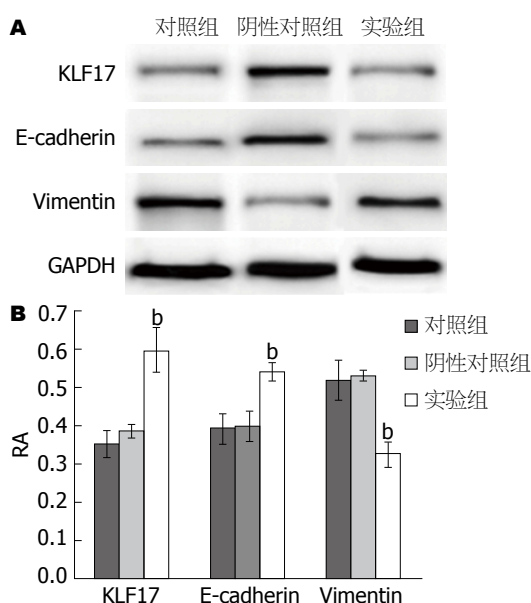


图2 KLF17基因转染对SW480细胞内KLF17、E-cadherin和Vimentin蛋白表达水平的影响。Western blot检测结果显示: KLF17和E-cadherin在转染PIRES-EGFP-KLF17的SW480细胞中的蛋白表达水平显著高于对照组。与对照组和阴性对照组相比, 实验组SW480细胞中Vimentin蛋白表达水平显著降低。^b $P < 0.01$ vs 对照组。

组细胞均有穿出微孔滤膜, 如图3所示。对照组(图3A)、阴性对照组(图3B)和实验组(图3C)显微镜下计数穿膜细胞数分别为 145.3 ± 11.37 个、 135.33 ± 12.66 个和 86.67 ± 10.97 个, 结果表明PIRES-EGFP-KLF17转染后SW480细胞的体外侵袭转移能力显著低于对照组和阴性对照组(均 $P < 0.05$, 图3D)。

3 讨论

KLF17属于特化蛋白/Krüppel样因子锌指蛋白家族, 具有各种不同功能的转录因子, 他们可以

应用要点

KLF17作为重要的抑癌基因在癌症治疗和预后判断方面均有非常重要的作用. 通过过表达KLF17基因, 研究其对胃癌细胞侵袭能力及上皮间质转化的影响, 为结直肠癌的治疗提供了一条思路.

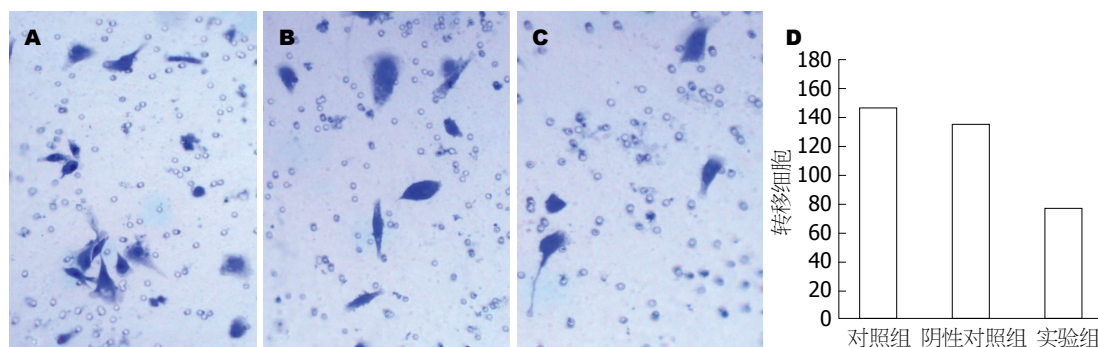


图3 KLF17基因转染对SW480细胞侵袭能力的影响. A: 对照组侵袭细胞; B: 阴性对照侵袭细胞; C: 实验组侵袭细胞; D: 单因素方差分析(one-way ANOVA)结果显示: 实验组(KLF17基因转染)SW480细胞侵袭能力(86.67 ± 10.90)较对照组(145.3 ± 11.37)和阴性对照组(135.33 ± 12.66)细胞侵袭能力明显减弱(均 $P < 0.05$).

通过结合不同的启动子或蛋白, 刺激或者抑制细胞的各种生命活动^[16,21]. 近年来诸多研究显示, KLF17在正常组织中的表达水平显著高于在肿瘤细胞中的表达水平, 如肺癌^[20]、肝癌^[25,26]、乳腺癌^[19,27]、胃癌^[28]、食管癌^[22]及结肠癌^[23,24]等, 因此推测KLF17的表达上调具有抑制肿瘤发生的作用. Liu等^[25]和Sun等^[26]在对肝癌组织中KLF17的研究中还发现, KLF17对肿瘤细胞的侵袭和转移也有重要的调节作用. 但是, 目前关于KLF17在结直肠癌侵袭转移中的作用及分子机制研究较少.

本实验探讨了KLF17在结直肠癌细胞株SW480中过表达对细胞侵袭转移的影响. 将构建好的PIRES-EGFP-KLF17质粒转染至SW480细胞, 48 h后在基因水平和蛋白水平检测的KLF17表达. 发现转染组与两组对照组相比, KLF17蛋白水平表达上升. Transwell实验结果证实, 转染PIRES-EGFP-KLF17质粒48 h后穿透基底膜的SW480细胞个数显著低于两个对照组, 表明过表达KLF17蛋白后SW480细胞的侵袭能力受到显著抑制. KLF17在肺癌和肝癌等恶性肿瘤中表达也比较低, 且在肿瘤的分化、增殖和凋亡中发挥重要作用, 常被作为抑癌基因^[20,25]. 许多研究^[21]结果已经证实KLF17与肿瘤的转移及预后存在负相关. 在本实验中, 过表达KLF17组结直肠癌细胞转移能力降低, 我们推测诱导KLF17表达能够通过抑制结直肠癌细胞的侵袭抑制肿瘤的发展.

EMT是多种上皮来源肿瘤细胞发生迁徙和转移的重要分子机制之一^[29]. E-cadherin是EMT发生过程中重要的上皮细胞样标志物. 肿瘤细胞发生转移和侵袭的主要原因是由于细胞黏附功能的丧失导致的, 抑制E-cadherin可

以增加肿瘤细胞的浸润和转移^[29,30]. Vimentin是构成细胞的骨架蛋白的主要成分, 在多种上皮性肿瘤细胞中表达^[31]. E-cadherin和Vimentin的异常表达常被认为与EMT的发生密切相关, 在人类结直肠癌的侵袭转移中起着重要作用^[32-34]. 研究^[26,27,35]发现KLF17通过抑制EMT过程抑制多种人类肿瘤细胞侵袭及转移. 但目前关于KLF17在结直肠癌细胞上皮间质转化过程中的作用尚鲜有报道.

本研究通过Western blot和QPCR检测发现, 转染PIRES-EGFP-KLF17质粒的结直肠癌细胞组与对照组相比, EMT指示标志物E-cadherin的表达显著升高, Vimentin的表达显著下降. E-cadherin和Vimentin是EMT发生过程中重要的上皮细胞标志物和间质细胞标志物, 本实验结果表明KLF17表达上调可以干扰SW480细胞EMT现象的发生, 进一步证实了KLF17在结直肠癌细胞系中可以通过调控E-cadherin和Vimentin的表达水平介导结直肠癌细胞的转移.

总之, 在高表达KLF17的结直肠癌细胞中, 结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力均受到抑制, 同时上皮细胞的标志物E-cadherin的表达显著上升, 间质细胞的标志物Vimentin表达显著下降. 我们推测, 过表达KLF17可以通过调控E-cadherin和Vimentin的表达水平抑制肿瘤细胞发生EMT现象, 从而阻碍肿瘤细胞的侵袭和转移. 然而, KLF17对肿瘤侵袭能力影响的相关信号转导通路尚不清楚, 还需进一步深入探讨.

参考文献

- Massalou D, Benizri E, Chevallier A, Duranton-Tanneur V, Pedetour F, Benchimol D, Bérédér JM. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer:

- novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg* 2016 Aug 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27816197 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.008]
- 2 Moriarity A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 276-293 [PMID: 27482287 DOI: 10.1177/1758834016646734]
 - 3 Takatsu Y, Fukunaga Y, Hamasaki S, Ogura A, Nagata J, Nagasaki T, Akiyoshi T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, Ueno M. Recurrent colorectal cancer after endoscopic resection when additional surgery was recommended. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2336-2341 [PMID: 26900295 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2336]
 - 4 Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. *Dan Med J* 2016; 63: B5190 [PMID: 26726908]
 - 5 Saltz LB. Value in Colorectal Cancer Treatment: Where It Is Lacking, and Why. *Cancer J* 2015; 22: 232-235 [PMID: 27341604 DOI: 10.1097/PPO.000000000000194]
 - 6 Markovic S, Dimitrijevic I, Zogovic B, Markovic V, Barisic G, Krivokapic Z. Current trends in clinical genetics of colorectal cancer. *J BUON* 2016; 21: 1042-1049 [PMID: 27837603]
 - 7 Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469: 125-134 [PMID: 27325016 DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3]
 - 8 Obuch JC, Ahnen DJ. Colorectal Cancer: Genetics is Changing Everything. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 459-476 [PMID: 27546843 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.005]
 - 9 Zhu G, Li X, Guo B, Ke Q, Dong M, Li F. PAK5-mediated E47 phosphorylation promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colon cancer. *Oncogene* 2016; 35: 1943-1954 [PMID: 26212009 DOI: 10.1038/onc.2015.259]
 - 10 Zhang J, Zhu L, Fang J, Ge Z, Li X. LRG1 modulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via HIF-1 α activation. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 29 [PMID: 26856989 DOI: 10.1186/s13046-016-0306-2]
 - 11 Nguyen L, Ager EI, Neo J, Christophi C. Regulation of colorectal cancer cell epithelial to mesenchymal transition by the renin angiotensin system. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1773-1782 [PMID: 26849969 DOI: 10.1111/jgh.13307]
 - 12 Wang H, Wang Y, Du Q, Lu P, Fan H, Lu J, Hu R. Inflammasome-independent NLRP3 is required for epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells. *Exp Cell Res* 2016; 342: 184-192 [PMID: 26968633 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.009]
 - 13 Diepenbruck M, Christofori G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? *Curr Opin Cell Biol* 2016; 43: 7-13 [PMID: 27371787 DOI: 10.1016/j.ceb.2016.06.002]
 - 14 Meng FD, Wei JC, Qu K, Wang ZX, Wu QF, Tai MH, Liu HC, Zhang RY, Liu C. FoxM1 overexpression promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 196-213 [PMID: 25574092 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.196]
 - 15 Jayachandran A, Dhungel B, Steel JC. Epithelial-to-mesenchymal plasticity of cancer stem cells: therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 74 [PMID: 27578206 DOI: 10.1186/s13045-016-0307-9]
 - 16 van Vliet J, Crofts LA, Quinlan KG, Czolij R, Perkins AC, Crossley M. Human KLF17 is a new member of the Sp/KLF family of transcription factors. *Genomics* 2006; 87: 474-482 [PMID: 16460907 DOI: 10.1016/j.ygeno.2005.12.011]
 - 17 Iwanicki MP, Brugge JS. Transcriptional regulation of metastatic [Id]entity by KLF17. *Genome Biol* 2009; 10: 244 [PMID: 19951400 DOI: 10.1186/gb-2009-10-11-244]
 - 18 Ali A, Shah AS, Ahmad A. Gain-of-function of mutant p53: mutant p53 enhances cancer progression by inhibiting KLF17 expression in invasive breast carcinoma cells. *Cancer Lett* 2014; 354: 87-96 [PMID: 25111898 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.045]
 - 19 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, Kim JK, Hong SH. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression. *Br J Cancer* 2014; 110: 1298-1306 [PMID: 24504364 DOI: 10.1038/bjc.2014.40]
 - 20 Ali A, Bhatti MZ, Shah AS, Duong HQ, Alkreathy HM, Mohammad SF, Khan RA, Ahmad A. Tumor-suppressive p53 Signaling Empowers Metastatic Inhibitor KLF17-dependent Transcription to Overcome Tumorigenesis in Non-small Cell Lung Cancer. *J Biol Chem* 2015; 290: 21336-21351 [PMID: 25911104 DOI: 10.1074/jbc.M114.635730]
 - 21 Ali A, Zhang P, Liangfang Y, Wenshe S, Wang H, Lin X, Dai Y, Feng XH, Moses R, Wang D, Li X, Xiao J. KLF17 empowers TGF- β /Smad signaling by targeting Smad3-dependent pathway to suppress tumor growth and metastasis during cancer progression. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1681 [PMID: 25766320 DOI: 10.1038/cddis.2015.48]
 - 22 Li S, Qin X, Cui A, Wu W, Ren L, Wang X. Low expression of KLF17 is associated with tumor invasion in esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11157-11163 [PMID: 26617836]
 - 23 孟庆彬, 吴彪, 肖新波, 邵永胜, 闵凯, 瞿紫微, 冯燕, 王静, 易继林. 结直肠癌组织中Krüppel样因子17的表达及其与预后的关系. *肿瘤防治研究* 2015; 42: 256-260
 - 24 高鹤丽, 周娜, 孙昭, 窦雪琳, 管梅, 白春梅. 结直肠癌组织中KLF17的表达水平及临床意义. *中国医学科学院学报* 2016; 38: 69-72
 - 25 Liu FY, Deng YL, Li Y, Zeng D, Zhou ZZ, Tian DA, Liu M. Down-regulated KLF17 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 425 [PMID: 23325444 DOI: 10.1007/s12032-012-0425-3]
 - 26 Sun Z, Han Q, Zhou N, Wang S, Lu S, Bai C, Zhao RC. MicroRNA-9 enhances migration and invasion through KLF17 in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2013; 7: 884-894 [PMID: 23684102 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.04.007]
 - 27 Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Showe LC, Katsaros D, Coukos G, Zhang L, Huang Q. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1297-1304 [PMID: 19801974 DOI: 10.1038/ncb1974]

■名词解释

上皮-间质转化 (EMT): 是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得。

■同行评价

本文题目简洁, 准确指出研究内容。摘要内容具体, 实验设计合理, 方法正确。

- 28 Peng JJ, Wu B, Xiao XB, Shao YS, Feng Y, Yin MX. Reduced Krüppel-like factor 17 (KLF17) expression correlates with poor survival in patients with gastric cancer. *Arch Med Res* 2014; 45: 394-399 [PMID: 24947617 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.06.005]
- 29 Gurzu S, Silveanu C, Fetyko A, Butiurca V, Kovacs Z, Jung I. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6764-6775 [PMID: 27570416 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6764]
- 30 Coopman P, Djiane A. Adherens Junction and E-Cadherin complex regulation by epithelial polarity. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 3535-3553 [PMID: 27151512 DOI: 10.1007/s00018-016-2260-8]
- 31 Altobelli E, Angeletti PM, Latella G. Role of Urinary Biomarkers in the Diagnosis of Adenoma and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer* 2016; 7: 1984-2004 [PMID: 27877214 DOI: 10.7150/jca.16244]
- 32 Li W, Zong S, Shi Q, Li H, Xu J, Hou F. Hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in human colorectal cancer cells: Involvement of HIF-1a, Claudin-4, and E-cadherin and Vimentin. *Sci Rep* 2016; 6: 37534 [PMID: 27869227 DOI: 10.1038/srep37534]
- 33 Jaca A, Govender P, Lockett M, Naidoo R. The role of miRNA-21 and epithelial mesenchymal transition (EMT) process in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2016 Sep 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27672217 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204031]
- 34 Gao T, Wang M, Xu L, Wen T, Liu J, An G. DCLK1 is up-regulated and associated with metastasis and prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2131-2140 [PMID: 27520310 DOI: 10.1007/s00432-016-2218-0]
- 35 Dong P, Kaneuchi M, Xiong Y, Cao L, Cai M, Liu X, Guo SW, Ju J, Jia N, Konno Y, Watari H, Hosaka M, Sudo S, Sakuragi N. Identification of KLF17 as a novel epithelial to mesenchymal transition inducer via direct activation of TWIST1 in endometrioid endometrial cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 760-768 [PMID: 24220291 DOI: 10.1093/carcin/bgt369]

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》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[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。

无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值

闫爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞

闫爽, 郑州大学人民医院 河南省郑州市 450000

张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞, 郑州大学
 人民医院消化内科 河南省郑州市 450000

闫爽, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊断及治疗.

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究的基金资助项目,
 No. 142300410050.

作者贡献分布: 此课题由闫爽、张海辉、丁松泽、韩双印及
 张延瑞设计; 研究过程由闫爽、张海辉及丁松泽共同完成; 数
 据分析由郭琼雅与周璐祎完成; 本论文写作由闫爽与张海辉
 完成.

通讯作者: 张延瑞, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市
 纬五路七号, 郑州大学人民医院消化内科. zyanrui@sina.com
 电话: 0371-65897672
 传真: 0371-65964376

收稿日期: 2016-10-26
 修回日期: 2016-11-13
 接受日期: 2016-11-29
 在线出版日期: 2017-01-28

Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B

Shuang Yan, Hai-Hui Zhang, Qiong-Ya Guo, Lu-Yi Zhou,
 Song-Ze Ding, Shuang-Yin Han, Yan-Rui Zhang

Shuang Yan, People's Hospital of Zhengzhou University,
 Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Hai-Hui Zhang, Qiong-Ya Guo, Lu-Yi Zhou, Song-Ze
 Ding, Shuang-Yin Han, Yan-Rui Zhang, Department
 of Gastroenterology, People's Hospital of Zhengzhou
 University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: the Foundation and Frontier Technology
 Research Program of He'nan Province, No. 142300410050.

Correspondence to: Yan-Rui Zhang, Professor, Chief

Physician, Department of Gastroenterology, People's
 Hospital of Zhengzhou University, 7 Weiwu Road, Jinshui
 District, Zhengzhou 450000, He'nan Province,
 China. zyanrui@sina.com

Received: 2016-10-26
 Revised: 2016-11-13
 Accepted: 2016-11-29
 Published online: 2017-01-28

Abstract AIM

To explore the diagnostic value of noninvasive
 models for predicting severe esophageal
 varices in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

A total of 140 patients with chronic hepatitis
 B were included. All of them underwent
 endoscopic examination, routine blood tests,
 liver function tests, and blood coagulation
 tests. Aspartate transaminase (AST)/alanine
 transaminase (ALT) (AAR model) ratio, AST/
 platelet (PLT) ratio (APRI model), glutamyl
 transferase (GGT)/PLT ratio (GPRI model),
 GGT-PLT-ASB ratio (S-index model), age-
 PLT related index (API model), age-AST-
 international sensitivity index (INR)-PLT-
 ALT ratio (Fibro-Q model), and age-AST-INR-
 PLT ratio (King model) were evaluated. Upper
 gastrointestinal endoscopy for esophageal
 varices was used as the gold standard. The
 data were used to establish models for receiver
 operating curve analysis.

RESULTS

The areas under the curve of AAR, GPRI,
 S-index, APRI, API, Fibro-Q, King's score,
 and Fibroscan in predicting severe esophageal

背景资料

肝炎后肝硬化引起门脉高压是常见的肝硬化并发症, 可导致下腔静脉多个侧枝循环开放, 引起食管静脉曲张及破裂出血, 对重度食管静脉曲张的早期诊断及治疗尤为重要. 上消化道内镜能很好地对食管静脉曲张进行预测及分度. 但在临床工作中有一定的局限性, 而这些无创诊断模型对临床诊断工作具有辅助诊断价值.

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肝病科

■ 研究背景

无创血清学模型对慢性乙型肝炎肝硬化严重程度的预测价值研究较多, 而对慢性乙型肝炎食管静脉曲张程度的预测研究甚少, Fibroscan因其为非侵入研究且具有较高的诊断价值, 在临床上广泛应用, 但其受到肥胖程度等多种因素影响, 在临床工作中受到限制, 而某些血清学模型(如GPRI、S-index、Fibro-Q等)对慢性乙型肝炎引起食管静脉曲张也具有很高的诊断预测价值。

varices were 0.430, 0.800, 0.801, 0.777, 0.612, 0.750, 0.804, and 0.890, respectively. The prediction performance of GPRI, S-index, King's score and Fibroscan was better with regard to higher sensitivity and specificity and better correlation, with Fibroscan performing best. The areas under the combination of Fibroscan and S-index/King's score/GPRI were 0.899 ($P < 0.01$), 0.892 ($P < 0.01$), and 0.891 ($P < 0.01$), respectively.

CONCLUSION

Noninvasive examinations GPRI, S-index, King's score, and Fibroscan have good diagnostic performance for prediction of esophageal varices. Fibroscan combined with S-index/King's/GPRI has higher predictive value than Fibroscan alone, and can be used as a good alternative to endoscopy.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Esophageal varices; Fibroscan; Liver cirrhosis

Yan S, Zhang HH, Guo QY, Zhou LY, Ding SZ, Han SY, Zhang YR. Noninvasive models value to the diagnosis of esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 227-233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/227.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.227>

摘要

目的

探讨无创模型预测慢性乙型肝炎患者重度食管静脉曲张的诊断价值。

方法

纳入慢性乙型肝炎患者140例, 均行胃镜、血常规、肝功能、凝血四项检查, 计算出谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)/谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)比值(AAR模型)、AST/血小板(platelet, PLT)比值(APRI模型)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)/PLT比值(GPRI模型)、GGT-PLT-ASB比值(S-index模型)、与age-PLT相关的指数(API模型)、age-AST-国际标准化比值(international sensitivity index, INR)-PLT-ALT相关的比值(Fibro-Q模型)、age-AST-INR-PLT相关的比值(King模型), 利用瞬时弹性测定(Fibroscan)对纳入者肝脏硬度进行测量, 食管静脉曲张以内镜诊断为金标准, 应用这些数据建立模型进行回顾性研究, 数据

分析采用受试者工作曲线。

结果

AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为0.430、0.800、0.801、0.777、0.612、0.750、0.804、0.890。其中GPRI、S-index、King、Fibroscan预测效能更为显著, 敏感度、特异度均较高, 相关性较好, Fibroscan预测价值最佳。将Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合后曲线下面积分别为: 0.899($P < 0.01$)、0.892($P < 0.01$)、0.891($P < 0.01$)。

结论

这些无创检查中, GPRI、S-index、King、Fibroscan对食管静脉曲张预测具有很好的诊断效能, Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合要比单纯应用Fibroscan预测价值更高, 可以作为内镜检查的良好补充和替代方案。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 食管静脉曲张; 瞬时弹性扫描仪; 肝硬化

核心提要: 本文采用无创预测模型对慢性乙型肝炎患者的食管静脉曲张情况进行预测和评估, 旨在探索无创模型的诊断价值。这些预测模型具有无创、依从性较好等优点, 当将其两两进行联合后, 诊断价值会进一步提高。

闫爽, 张海辉, 郭琼雅, 周璐祎, 丁松泽, 韩双印, 张延瑞. 无创模型对慢性乙型肝炎食管静脉曲张的诊断价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 227-233 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/227.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.227>

0 引言

肝炎后肝硬化引起门脉高压症是常见的肝硬化并发症, 可导致下腔静脉多个侧枝循环开放, 引起食管静脉曲张及破裂出血^[1]。食管静脉曲张首次出血的年发病率为5%-15%, 一年之内再出血率可达60%-80%^[2], 对重度食管静脉曲张的早期诊断及治疗非常必要。上消化道内镜检查能很好地诊断食管静脉曲张分度及预测出血^[1,3], 但内镜为侵入性检查, 患者痛苦较大、依从性较差、且有潜在风险, 使其在临床上观察食管静脉曲张有一定的局限, 无创诊断

表 1 病人的基线资料的一般情况及统计分析

数据特征	总体	A组	B组	检验	P值
性别(男:女)	100:140	69:30	31:10	$\chi^2 = 0.701$	0.485
年龄(岁)	50.5 ± 11.3	51.2 ± 10.3	48.6 ± 13.5	$t = -1.200$	0.222
BMI(kg/m ²)	24.3 ± 3.4	24.2 ± 3.5	24.3 ± 3.4	$t = -0.109$	0.914
ALT(IU/L)	35.3 ± 19.4	32.4 ± 19.6	42.3 ± 17.0	$t = 2.817$	0.006 ¹
AST(IU/L)	34.5 ± 17.9	32.4 ± 18.3	39.5 ± 15.8	$t = 2.186$	0.030 ¹
GGT(IU/L)	52.5 ± 59.4	40.9 ± 41.1	80.6 ± 86.9	$t = 2.651$	0.009 ¹
PLT(IU/L)	102.8 ± 62.0	123.2 ± 59.5	53.6 ± 33.9	$t = -7.018$	<0.01 ¹
INR(IU/L)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	$t = 6.387$	<0.01 ¹
ALB(IU/L)	36.4 ± 5.9	37.2 ± 5.7	34.4 ± 5.8	$t = -2.651$	0.009 ¹
Froscan(kPa)	20.4 ± 15.0	14.1 ± 12.2	35.7 ± 9.1	$t = 10.192$	<0.01 ¹

¹有统计学意义。BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; PLT: 血小板计数; INR: 国际标准化比值; ALB: 血清白蛋白。

模型对临床工作诊断具有辅助诊断价值, 可以部分替代胃镜检查来预测食管静脉曲张。本研究采用食管静脉曲张无创预测模型对慢性肝炎患者的静脉曲张情况进行预测和评估, 旨在探索无创模型的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014至2016年于河南省人民医院消化内科诊断为慢性乙型肝炎患者140例, 其中男100例, 女40例, 年龄21-70岁。将所选取患者分为A、B两组: 其中A组男69例(69.7%), 女30例(30.3%); B组男31例(75.6%), 女10例(24.4%), 总体平均年龄为50.4岁 ± 11.3岁, 体质指数(body mass index, BMI)24.2 kg/m² ± 3.4 kg/m²。食管静脉曲张: A组99例(71%)、B组41例(29%), 两组间年龄、性别及BMI无统计学意义。基本临床数据如表1。

纳入标准: (1)慢性乙型肝炎诊断半年以上; (2)均行血常规、肝功能、凝血四项等血清学检查、上消化道内镜及Fibroscan检查。排除标准: (1)大量腹水、肥胖、怀孕的患者; (2)既往行脾切手术、食管静脉曲张套扎及硬化术、经颈静脉肝内门体分流术等手术后患者; (3)近期有上消化道出血, 合并有肝癌或其他肝脏疾病; (4)近期出现急性肝炎, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)>2 × 正常值上限^[4,5], 并排除重叠感染。

1.2 方法

1.2.1 Fibroscan检查: 采用瞬时弹性扫描仪(FibroScan)进行肝脏硬度检测, 瞬时弹性

扫描仪为法国Echosens公司Fibroscan 502产品, 由2名有2年以上工作经验的专业人员完成。操作方法: 于右腋前线和腋中线之间第7、8肋间, 分别进行10次以上有效测量, 最后取平均数为Fibroscan值(简称: FS值, 单位: kPa), 偏差值不能超过平均值的1/4, 认为检查结果可靠。

1.2.2 电子胃镜检查: 采用日本奥林巴斯电子内镜CV-290检查, 由郑州大学人民医院内镜中心2名5年以上内镜工作经验专业人员完成, 内镜下静脉曲张分级根据2008年《杭州食管静脉曲张防治共识》^[6], 将食管静脉曲张分为无、轻度(G1)、中度(G2)、重度(G3), 本次分组情况如下: 将无、轻度、中度设为A组; 将重度设为B组。

1.2.3 无创数据模型: 由河南省人民医院检验科使用西门子全自动化ADVIA2400进行肝功能检测, 血常规由希森美康XN9000血液分析仪检测出结果, 凝血四项由STA-R Evolution全自动立式血凝分析仪进行检测(均为入院前两日抽血)。并根据谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALT、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、血小板计数(platelet, PLT)、血清白蛋白(albumin, ALB)、国际标准化比值(international sensitivity index, INR)使用公式如表2, 计算出AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King模型。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件, 连续变量用mean ± SD及两组间均数比较采用t-检验, 分类变量用率及 χ^2 检验, 本实验将分别对AAR、GPRI、S-index、APRI、API、

■ 相关报道

Deng等研究表明确述了一些血清学模型对慢性乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张分度的预测价值, 并对这些血清学模型进行比较; 刘芳等研究一些血清学指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血小板计数等)对食管静脉曲张的预测。

■ 创新盘点

本文不仅对血清学模型的预测价值比较, 而且将血清学模型与Fibroscan进行比较, 并进行联合预测诊断食管静脉曲张。

表 2 无创数据模型的计算公式

模型	公式
AAR	AST(IU/L)/ALT(IU/L)
APRI	[AST(IU/L)/ULN(IU/L)]/PLT(10 ⁹ /L)*100
GPRI	GGT(IU/L)/PLT(IU/L)
S-index	[1000 × GGT(IU/L)]/(PLT(10 ⁹ /L) × ALB ² (IU/L)
King	age(yr) × AST(IU/L) × INR(IU/L)/PLT(10 ⁹ /L)
Fibro-Q	[10 × age(yr) × AST(IU/L) × INR(IU/L)]/[PLT(10 ⁹ /L) × ALT(10 ⁹ /L)]
API	age(yr) ≤ 30 = 0, 31-40 = 1, 41-50 = 2, 51-60 = 3, 61-70 = 4, ≥ 70 = 5 PLT(10 ⁹ /L) ≥ 225 = 0, 200-224 = 1, 175-199 = 2, 150-174 = 3, 125-149 = 4, ≤ 125 = 5 API = age值+PLT

ULN-AST正常范围的高值. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ULN: 正常值上限; PLT: 血小板计数; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALB: 血清白蛋白; INR: 国际标准化比值。

表 3 各血清学模型与食管静脉曲张、Fibroscan的相关性

数据模型	与食管静脉曲张的相关性		与Fibroscan的相关性	
	相关系数	P值	相关系数	P值
King	<i>r</i> = 0.480	<0.01	<i>r</i> = 0.794	<0.01
Fibro-Q	<i>r</i> = 0.390	<0.01	<i>r</i> = 0.647	<0.01
APRI	<i>r</i> = 0.430	<0.01	<i>r</i> = 0.674	<0.01
GPRI	<i>r</i> = 0.470	<0.01	<i>r</i> = 0.802	<0.01
S-index	<i>r</i> = 0.470	<0.01	<i>r</i> = 0.818	<0.01
API	<i>r</i> = 0.180	0.033	<i>r</i> = 0.455	<0.01
AAR	<i>r</i> = -0.11	0.193	<i>r</i> = 0.010	0.905
Fibroscan	<i>r</i> = 0.616	<0.01		

GPRI、S-index、King与食管静脉曲张的相关性均较好, 其中Fibroscan与食管静脉曲张相关性最好。

King、Fibro-Q、Fibroscan进行敏感度、特异度、似然比、曲线下面积、临界值进行比较, 并与内镜诊断的Spearman相关性分析, 对诊断性能好的行单因素回归检验及与Fibroscan的Spearman相关性分析, *P*<0.05为差异有统计学意义, 确定其相关及回归均较好时, 两两联合行拟合Logistic回归模型后做ROC曲线比较曲线下面积。

2 结果

2.1 无创模型与食管静脉曲张、Fibroscan的相关性分析 Fibroscan(*r* = 0.616, *P*<0.01)与食管静脉曲张的相关性较好, King(*r* = 0.48, *P*<0.01)、Fibro-Q(*r* = 0.39, *P*<0.01)、APRI(*r* = 0.43, *P*<0.01)、GPRI(*r* = 0.47, *P*<0.01)、S-index(*r* = 0.47, *P*<0.01)有中等相关性, 而AAR则为负

相关性(*r* = -0.11, *P* = 0.193)。GPRI(*r* = 0.802, *P*<0.01)、S-index(*r* = 0.818, *P*<0.01)、King(*r* = 0.794, *P*<0.01)与Fibroscan相关性较好, APRI(*P* = 0.674, *r*<0.01)、Fibro-Q(*r* = 0.647, *P*<0.01)有中等相关性, API(*r* = 0.455, *P*<0.01)相关较差(表3)。

2.2 无创模型的诊断效能 AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为0.430、0.800、0.801、0.777、0.612、0.750、0.804、0.890, 如表4, ROC曲线如图1, 单因素回归检验显示Fibroscan(OR = 1.133, 95%CI: 1.089-1.178, *P*<0.05)、GPRI(OR = 3.102, 95%CI: 1.693-5.686, *P*<0.05)、S-index(OR = 2.282, 95%CI: 1.396-3.731, *P* = 0.01)、King(OR = 1.015, 95%CI: 1.006-1.024,

表 4 不同数据血清模型的曲线下面积、敏感度、特异度的比较

无创指标	曲线下面积	最佳界值	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	95%CI
AAR	0.430	1.069	0.341	0.535	0.734	1.230	0.726, 0.874
GPRI	0.800	0.441	0.805	0.586	1.943	0.333	0.330, 0.530
Sindex	0.801	0.355	0.878	0.586	2.120	0.208	0.728, 0.873
APRI	0.777	1.340	0.756	0.646	2.138	0.377	0.698, 0.856
API	0.612	6.500	0.683	0.444	1.229	0.713	0.515, 0.710
Fibro-Q	0.750	6.916	0.780	0.657	2.270	0.334	0.670, 0.830
King	0.804	18.40	0.878	0.657	2.556	0.185	0.732, 0.867
Fibroscan	0.890	19.90	0.951	0.747	3.766	0.065	0.833, 0.948

Fibroscan的曲线下面积最大, 为0.890, GPRI、S-index、King的曲线下面积相对较高, 分别为0.800、0.801、0.804, 其敏感度、特异度、阳性似然比均较高, 阴性似然比较低。

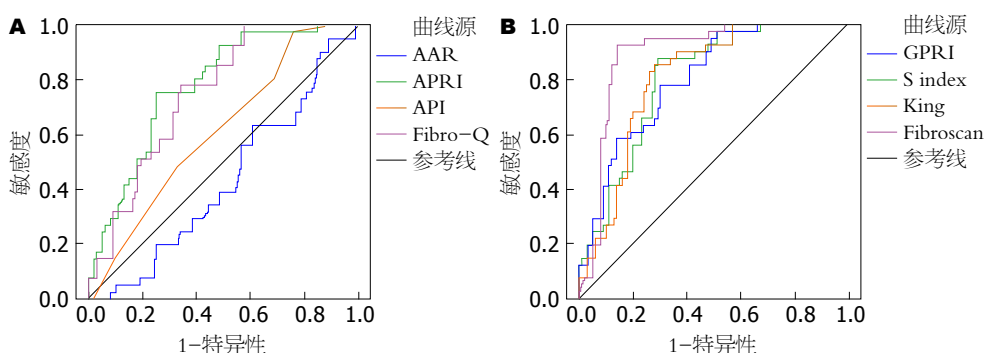


图 1 AAR、APRI、API、Fibro-Q、GPRI、S index、King、Fibroscan的ROC曲线及曲线下面积。A: AAR AUROC: 0.430; APRI AUROC: 0.777; GPRI AUROC: 0.800; S-index AUROC: 0.801; B: API AUROC: 0.612; Fibro-Q AUROC: 0.750; King AUROC: 0.804; Fibroscan AUROC: 0.890。

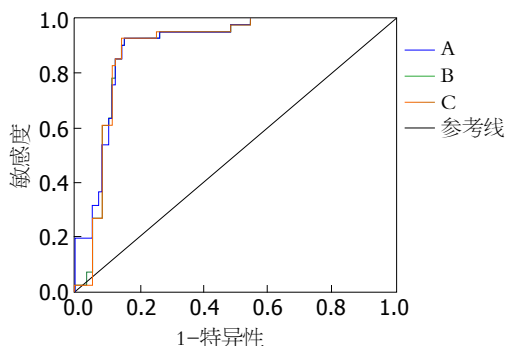


图 2 Fibroscan+GPRI、Fibroscan+Sindex、Fibroscan+King两两联合的ROC曲线及曲线下面积。A: Fibroscan+GPRI联合 AUROC: 0.899; B: Fibroscan+S index联合 AUROC: 0.892; C: Fibroscan+King联合 AUROC: 0.891。

$P = 0.01$) 均能很好的预测重度食管静脉曲张, 由于他们很好的诊断性能, 故对其进一步分析。
2.3 无创模型的联合实验 将Fibroscan+GPRI、Fibroscan+S index、Fibroscan+King两两联合时, 预测重度食管静脉曲张的曲线下面积分别为: $0.899(P < 0.01)$ 、 $0.892(P < 0.01)$ 、 $0.891(P < 0.01)$, 敏感度、特异度分别为:

0.951、0.677, 0.951、0.697, 0.951、0.697。如图2, 当Fibroscan与GPRI、S-index、King两两联合时, 比单独应用GPRI、S-index、King诊断价值均提高, 曲线下面积分别为 0.899×0.800 、 0.892×0.801 、 0.891×0.804 。

3 讨论

重度食管静脉曲张容易引起患者静脉曲张出血, 由于食管静脉曲张出血具有发病突然、出血量较大、止血难度大、病死率高等特点^[7], 是慢性乙型肝炎肝硬化患者的主要死亡原因, 故而对重度食管静脉曲张早期发现及时处理变得尤为重要, 预测重度食管静脉曲张具有重要意义。AAR、GPRI、S-index、APRI、API、Fibro-Q、King、Fibroscan是通过影像学、血清学指标的重新整合计算的预测指标, 具有无创、价格低廉、重复性好、准确率高等优点, 上述无创模型建立涉及ALT、AST、GGT、PLT、ALB、INR, 以往研究^[8]证明这些指标均与肝硬化食管静脉曲张有关。Wong等^[9]研究表

应用要点

本文表明非侵入性诊断模型不仅仅是预测食管静脉曲张的工具, 而且可以使用这些模型预测疾病的发展及预后, 这将有助于做出正确的临床决策。两个或两个以上的非侵入方法的结合, 预测准确率要比单独使用一种诊断模型更高, 可为未来食管静脉曲张的诊断提供一个很好的方法。

■ 同行评价

本文书写流畅, 条理较清晰, 具有一定的使用价值。

明, Fibroscan预测肝硬化严重程度的ROC面积0.8-0.9之间。其中, GPRI、S-index、Fibro-Q等血清学模型对肝硬化严重程度也有较高的预测价值, 但目前对肝硬化最常见并发症食管静脉曲张的预测研究甚少, Fibroscan因其为非侵入性检查且诊断价值较高, 使得临床得到广泛应用。本实验表明非侵入性诊断模型不仅仅是预测食管静脉曲张的工具, 而且可以使用这些模型预测疾病的发展及预后, 这将有助于做出正确的临床决策^[10-12]。

本研究探讨血清学模型及超声测量肝硬度等8个指标对食管静脉曲张的预测价值, 对140例患者均行实验室检查及超声检查。根据内镜将食管静脉曲张分为4度, 因重度静脉曲张是出血风险最高的一组, 故分为两组, Fibroscan曲线下面积为0.890, 敏感度、特异度、相关性均较血清学模型高, 且简单便捷, 无需公式计算, cutoff为19.9 kPa; 血清学指标中GPRI、S-index、King曲线下面积分别为0.800、0.801、0.804, 敏感度、特异度均高, 中度相关性, 预测诊断价值次之, 由于临床并无此类指标的计算系统, 计算较麻烦; AAR、APRI、API、Fibro-Q诊断性能差, 相关性差。GPRI、S-index、King在慢性乙型肝炎患者中均有很好的诊断准确性, 并组成一个强大的血清学预测模型。在相关性及回归分析较好的情况下, Fibroscan与GPRI、S-index、King进行两两联合实验可以增加诊断效能, 比单独应用Fibroscan诊断价值更显著。

Fibroscan本身有很高的诊断价值, 但我们也注意到FS值会受到患者肥胖程度、炎症水平、肝癌、肋间隙狭窄、操作者熟练程度等多种因素的影响^[13], 在这些情况下FS值的可靠程度会降低, 这样血清学模型将变得不可或缺。此外, 两个或两个以上的非侵入方法的结合, 预测准确率要比单独使用一种诊断模型更高, 可为未来食管静脉曲张的诊断提供一个很好的方法。

GPRI、S-index、King诊断模型是预测重度食管静脉曲张最为有希望的血清学工具, 与Fibroscan联合应用共同构成了一个准确性高、简单、无创的食管重度静脉曲张诊断模型, 现虽无法完全替代内镜^[14], 但因其具有无创、准确、简单的特点, 可以成为预测重度静脉曲张胃镜检查以外的一个良好补充和替代工具。

4 参考文献

- Dang HW, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Park YN, Choi EH, Kim DY. How many valid measurements are necessary to assess liver fibrosis using FibroScan® in patients with chronic viral hepatitis? An analysis of subjects with at least 10 valid measurements. *Yonsei Med J* 2012; 53: 337-345 [PMID: 22318821 DOI: 10.3349/2012.53.2.337]
- 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 王茂军, 侯运萌, 李岩, 梁静, 唐飞, 韩涛. 瞬时弹性成像技术对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张反复出血的预测价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 456-461
- Al-Hamoudi WK, Abdelrahman AA, Helmy A, Anil S, Khamis N, Arafah M, Alswat KA, Suwefy YM, Sanai FM, Al Faleh F, Abdo AA. The role of Fibroscan in predicting the presence of varices in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1307-1312 [PMID: 26193054 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000432]
- Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, Bonino F, Brunetto MR. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6154-6162 [PMID: 18985805 DOI: 10.3748/wjg.14.6154]
- Fung J, Lai CL, But D, Hsu A, Seto WK, Cheng C, Wong DK, Yuen MF. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010; 4: 716-722 [PMID: 21286342 DOI: 10.1007/s12072-010-9189-z]
- 程留芳, 贾继东, 徐小元, 令狐恩强, 刘玉兰, 冷希圣, 王茂强. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州). *中华保健医学杂志* 2008; 04: 241-248
- Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wj.h.v2.i7.261]
- 刘芳, 李隽, 韩涛, 向慧玲, 张洪生. 简易无创评分系统对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张出血的评估. *中华传染病杂志* 2014; 2: 111-115
- Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1095-1103 [PMID: 20180785 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04276.x]
- Kang W, Kim SU, Ahn SH. Non-invasive prediction of forthcoming cirrhosis-related complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2613-2623 [PMID: 24627597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2613]
- Lee S, Kim DY. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 445-459 [PMID: 24574713 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.445]
- Ding D, Li H, Liu P, Chen L, Kang J, Zhang Y, Ma D, Chen Y, Luo J, Meng Z. FibroScan, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio (AAR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), fibrosis index based

- on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20876-20882 [PMID: 26885013]
- 13 李梵, 闫涛, 邵清纪冬, 李冰, 李忠斌, 陈国凤. 肝硬化患者食管静脉曲张程度无创诊断的临床研究. *中华肝胆病杂志* 2014; 8: 600-603
- 14 Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1795 [PMID: 26496312 DOI: 10.109/MD.0000000000001795]

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》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.

沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响

梁冬雨, 侯彦强, 姜晓丽

背景资料

诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)作为分泌性蛋白, 可以竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL, 抑制FasL、LIGHT和TRAIL介导的细胞凋亡。已有研究表明, DcR3蛋白在肝癌患者组织和血清中表达升高, 本研究进一步阐述DcR3在肝癌中的作用及其抗凋亡相关机制。

梁冬雨, 侯彦强, 姜晓丽, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室 上海市 201600

梁冬雨, 主管技师, 主要从事感染与免疫方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81401937; 上海市卫生和计划生育委员会面上基金资助项目, No. 201540119。

作者贡献分布: 课题设计由梁冬雨与侯彦强共同完成; 侯彦强负责提供试剂; 姜晓丽负责研究过程与数据分析; 本论文写作由梁冬雨完成。

通讯作者: 侯彦强, 主任技师, 201600, 上海市松江区中山中路748号, 上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室。houyanqiang@aliyun.com

收稿日期: 2016-10-19

修回日期: 2016-11-11

接受日期: 2016-11-21

在线出版日期: 2017-01-28

Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells

Dong-Yu Liang, Yan-Qiang Hou, Xiao-Li Lou

Dong-Yu Liang, Yan-Qiang Hou, Xiao-Li Lou, Central Laboratory, Songjiang Hospital Affiliated to the First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 748 Zhongshan Middle Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81401937; Foundation of Health and Family Planning Commission of Shanghai, No. 201540119.

Correspondence to: Yan-Qiang Hou, Chief Technician, Central Laboratory, Songjiang Hospital Affiliated to the First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 748 Zhongshan Middle Road, Songjiang District, Shanghai 201600, China. houyanqiang@aliyun.com

Received: 2016-10-19

Revised: 2016-11-11

Accepted: 2016-11-21

Published online: 2017-01-28

同行评议者

刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室

Abstract

AIM

To detect the expression of decoy receptor 3 (DcR3) in hepatoma cells, and to investigate its role in the biological features of hepatoma cells.

METHODS

Real-time PCR and Western blot were used to detect the expression of DcR3 mRNA and protein in human hepatoma cell lines HepG2 and Huh7 and normal hepatocytes (HL-7702 and Chang liver). ELISA was used to detect the level of DcR3 protein in the supernatant of these four cell lines. A lentiviral vector carrying shRNA against DcR3 (LV-shDcR3) was synthesized and used to infect HepG2 and Huh7 cells, with the empty lentiviral vector as a control. After infection, the interference effects were determined by Western blot, cell proliferation was assessed by CCK-8 assay and colony forming assay, cell apoptosis was examined by flow cytometry, and the expression of apoptosis related protein like PARP was detected by Western blot. The expression of TRAIL, FasL and LIGHT before and after infection was also detected by Western blot.

RESULTS

The expression of DcR3 was significantly increased in hepatoma cell lines HepG2 and Huh7 both at the mRNA and protein levels compared with normal hepatocytes. The levels of DcR3 in the supernatants of HepG2 and Huh7 cells were also increased. Compared with the mock group and empty lentiviral vector infected group, the LV-shDcR3 infected group showed reduced expression of DcR3, lower cell viability rate, and higher cell

apoptosis rate. The expression of TRAIL and FasL was increased after infection with LV-shDcR3 in HepG2 and Huh7 cells.

CONCLUSION

The expression of DcR3 is elevated in hepatoma cells. Down-regulation of the expression of DcR3 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatoma cells, via mechanisms that may be related with the TRAIL and FasL apoptosis pathway.

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

Key Words: Hepatoma; Decoy receptor 3; LV-shDcR3; Cell proliferation; Cell apoptosis

Liang DY, Hou YQ, Lou XL. Effect of silencing decoy receptor 3 on biological features of hepatoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 234-240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.234>

摘要

目的

了解诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)在肝癌细胞中的表达水平, 探讨其对肝癌细胞增殖、凋亡的影响并探讨其分子机制。

方法

采用real-time PCR、Western blot以及ELISA等方法检测肝癌细胞HepG2和Huh-7与正常肝细胞HL-7702和Chang liver中DcR3 mRNA和蛋白的表达以及分泌水平。设计和构建DcR3小干扰RNA重组慢病毒(LV-shDcR3), 感染HepG2和Huh-7细胞, 同时以空病毒载体作为对照, Western blot验证沉默效果。感染后通过CCK-8和平板克隆形成实验观察细胞增殖情况; 通过流式细胞术观察细胞凋亡情况; 通过Western blot检测凋亡相关蛋白如剪切型多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的表达情况。通过Western blot方法检测转染前后FasL、LIGHT和TRAIL等死亡配体的表达情况。组间比较采用单因素方差分析。

结果

肝癌细胞HepG2和Huh-7中DcR3的mRNA和蛋白表达水平与正常肝细胞相比明显升高, 差异具有统计学意义。细胞上清中DcR3的分泌水平也明显升高。与空白组和感染对照组相比, 感染LV-shDcR3组, 肝癌细胞中DcR3的表达显著降低, 细胞生存率明显降低, 早

期凋亡细胞比例明显升高, 凋亡相关蛋白表达水平明显升高。与感染前相比, 肝癌细胞感染LV-shDcR3后, TRAIL和FasL的表达水平明显升高。

结论

DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调肝癌细胞中DcR3的表达可以抑制细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 其机制可能与TRAIL和FasL凋亡通路有关。

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

关键词: 肝癌; 诱骗受体3; LV-shDcR3; 细胞增殖; 细胞凋亡

核心提要: 本研究应用细胞和分子生物学手段, 发现诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关, 为临床治疗肝癌提供新的思路和靶点。

梁冬雨, 侯彦强, 娄晓丽. 沉默诱骗受体3的表达对肝癌细胞生物学特性的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 234-240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/234.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.234>

0 引言

诱骗受体3(decoy receptor 3, DcR3)是一种分泌性蛋白, 其通过竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL, 抑制FasL、LIGHT和TRAIL介导的细胞凋亡, 在肿瘤免疫逃逸以及免疫反应的调节中扮演重要的角色^[1-3]。近年来, DcR3在肿瘤中的研究逐渐受到重视^[4-6]。肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 由于其恶性程度高, 发病隐匿, 临床发现时多已为晚期, 且治疗困难, 预后极差, 肝癌死亡率居肿瘤死亡率的第3位, 严重威胁着人类的健康^[7,8]。已有研究^[9,10]表明, DcR3蛋白在肝癌患者组织和血清中表达升高, 但DcR3在肝癌中的作用及其相关机制研究鲜见报道。本研究首先检测肝癌细胞中DcR3的表达水平, 观察通过DcR3小干扰RNA重组慢病毒技术下调肝癌细胞中DcR3的表达对细胞增殖、凋亡的影响, 通过比较干扰前后细胞内TRAIL、LIGHT和FasL的表达, 拟揭示DcR3对肝癌细胞生物学特性的影响及其相关机制。

■ 研究前沿

DcR3在多种肿瘤细胞中高表达, 其通过干扰FasL、LIGHT和TRAIL等配体而发挥抗凋亡作用, 目前主要在肿瘤免疫、自身免疫及移植免疫中研究较多。但在不同肿瘤中发挥作用的具体机制仍亟待解决。

■ 相关报道

陈刚等通过对肝癌患者样本检测发现DcR3在肝癌组织和血清中表达升高, 提示DcR3可能在肝癌的发生发展中起重要作用。DcR3在胰腺癌的研究中较为深入, 体内体外均显示DcR3在胰腺癌中高表达, 且DcR3的过表达阻断FasL介导的细胞凋亡。

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞株HepG2和Huh7及人正常肝细胞株HL-7702和Chang liver均购自中国科学院上海细胞生物研究所; 脂质体Lipofectamine2000购自美国Invitrogen公司; DcR3、PARP、TRAIL、LIGHT、FasL、GAPDH一抗均购自美国Abcam公司。TRIzol(美国Invitrogen公司); 逆转录试剂盒(日本TakaRa公司); 荧光定量PCR试剂盒(日本TakaRa公司); CCK-8试剂盒(日本同仁株式会社); Annexin V-FITC Apoptosis Detection kit(Becton Dickinson, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HepG2和Huh7及人正常肝细胞株HL-7702和Chang liver均采用含10%胎牛血清, 100 μ mL青霉素, 100 μ mL链霉素的DMEM培养液, 常规培养于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂恒温孵育箱中, 根据细胞生长情况, 2-3 d传代1次, 取对数生长期的细胞用于实验。

1.2.2 慢病毒感染细胞: 根据GenBank中DcR3的基因序列(NM_003823), 利用Invitrogen公司在线设计软件(Block-IT RNAi Designer), 按照RNAi设计原则, 设计针对DcR3的siRNA序列。siRNA序列为: 5'-CGCUGCAGCCUCUUGAUGGAGAUGUCC-3'。针对靶向DcR3小干扰RNA重组慢病毒由上海和元生物有限公司包装和滴度测定。将细胞悬液以 5×10^4 个接种于6孔板中, 感染前弃去培养基, 更换为新鲜培养基。根据病毒滴度结果按MOI 50 U/cell加入病毒上清, 37 $^{\circ}$ C培养12 h后更换培养基, 72 h后观察感染效率。同时用空载体病毒感染细胞作为阴性对照。通过在荧光显微镜下观察GFP绿色荧光细胞判断转染效率。可见在干扰实验组和阴性对照组转染率均>90%, 而空白对照组转染率接近0。

1.2.3 Real-time PCR检测mRNA表达水平: TRIzol法提取细胞总RNA, 采用逆转录试剂盒将总RNA的mRNA反转录成cDNA第一链, 以合成的cDNA为模板, 加入上下游引物, 按照荧光定量PCR试剂盒说明书进行操作, 最后在ABI7500仪器上进行基因扩增。PCR反应条件为: 95 $^{\circ}$ C预变性30 s; 95 $^{\circ}$ C变性5 s, 60 $^{\circ}$ C退火并延伸34 s, 进行40个循环。收集每个PCR延伸期的荧光, 反应产物经溶解曲线检测特异性, 经SDS2.2软件分析循环阈值(Ct)值。以GAPDH作

为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示计算mRNA的表达, 其中 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$, $\Delta Ct = Ct_{\text{靶基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ 。

1.2.4 Western blot检测细胞内蛋白的表达: RIPA裂解细胞, BCA蛋白定量试剂盒定量后, 取20 μ g蛋白, 于100 $^{\circ}$ C变性10 min后进行10%十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳, 转移至PVDF膜上。5%脱脂蛋白室温封闭2 h, 加入适量的一抗, 4度孵育过夜, 0.1%的PBST漂洗3次, 5 min/次。加辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育1 h后, PBST洗3次, 5 min/次。结果用ECL-Plus化学发光试剂盒检测, X光胶片曝光、显影、定影、观察结果。

1.2.5 CCK-8检测细胞活性: 应用CCK-8试剂盒检测细胞增殖情况, 细胞以5000个每孔的浓度铺于96孔板中, 培养24、48、72 h后, 每孔加入10 μ L CCK-8溶液, 继续孵育2 h后用酶标仪测定450 nm波长处的吸光度值。

1.2.6 平板克隆形成实验: 细胞按实验要求处理24 h后, 胰酶消化吹打, 使形成单个细胞, 以每板约200个细胞的密度接种于六孔板中。2-3 d换液1次, 直至出现肉眼可见的克隆时, 终止培养, PBS洗板3次, 甲醇固定15 min后结晶紫染色15 min, 然后用流水洗去多余的染液, 空气干燥, 拍照并计数克隆形成数。实验结果取3组独立实验结果的平均值。

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡: 各组细胞处理24 h后, 用不含乙二胺四乙酸胰酶消化收集细胞, 采用Annexin V-FITC Apoptosis Detection kit检测细胞凋亡率。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 成正态分布的计量资料以 $\text{means} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌细胞中DcR3的表达情况 与正常肝细胞HL-7702和Chang liver相比, 肝癌细胞HepG2和Huh7中DcR3的mRNA和蛋白表达水平均明显增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 图1A, B)。肝癌细胞HepG2和Huh7上清中DcR3的分泌水平比正常肝细胞HL-7702和Chang liver也明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图1C)。HepG2和Huh7细胞感染LV-shDcR3后, DcR3蛋白表达显著下降(图2)。

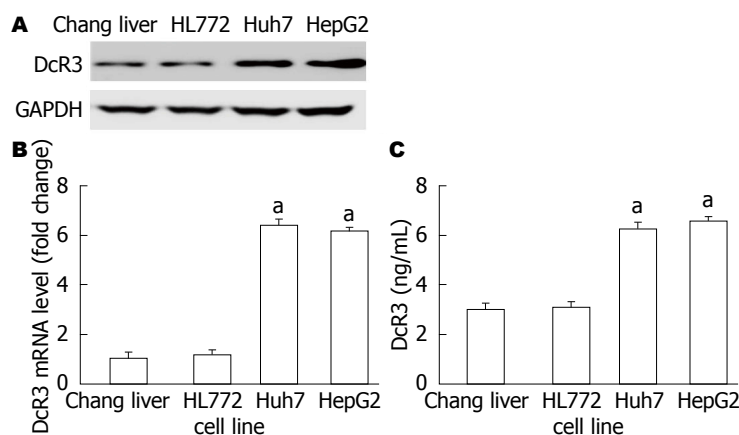


图1 细胞中DcR3的表达情况. A: Western blot方法检测正常肝细胞和肝癌细胞中DcR3的蛋白表达情况; B: PCR方法检测正常肝细胞和肝癌细胞中DcR3 mRNA的表达情况; C: ELISA方法检测上清中DcR3的分泌水平. ^a $P < 0.05$ vs Chang liver细胞组. DcR3: 诱骗受体3.

创新亮点

本研究从细胞和分子生物学水平, 发现DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关.

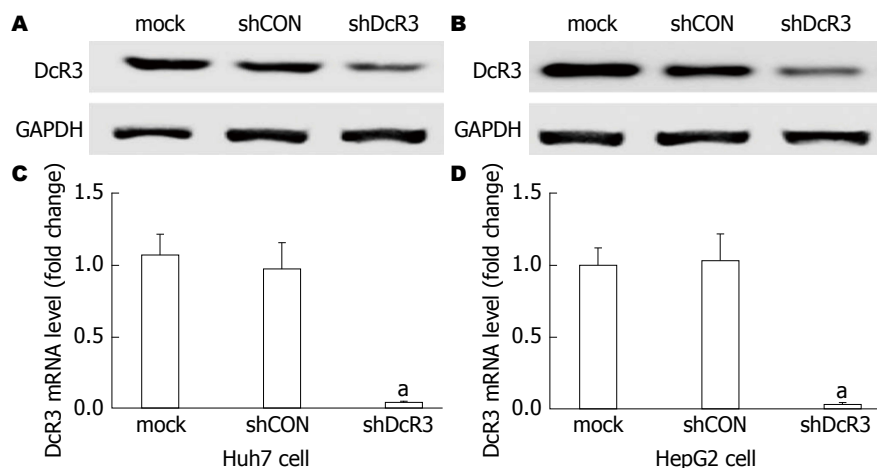


图2 肝癌细胞中感染LV-shDcR3后DcR3的抑制效果. A: Huh7细胞感染病毒后, DcR3的蛋白表达水平; B: HepG2细胞感染病毒后, DcR3的蛋白表达水平; C: Huh7细胞感染病毒后, DcR3的mRNA表达水平; D: HepG2细胞感染病毒后, DcR3的mRNA表达水平. ^a $P < 0.05$ vs mock组. DcR3: 诱骗受体3.

2.2 下调DcR3表达抑制肝癌细胞的增殖 应用 CCK-8法在不同时间点检测细胞生存情况, 结果显示, Huh7细胞感染LV-shDcR3组, 其细胞生存率在转染后24、48、72 h, 均低于空白组和感染对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 图3A); HepG2细胞与Huh7细胞结果相似, 其感染LV-shDcR3后, 生存率显著低于空白组和感染对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图3B). 克隆形成实验结果显示, HepG2细胞中感染LV-shDcR3组的细胞克隆形成数为 $3.25\% \pm 0.12\%$, 明显低于空白组($5.24\% \pm 0.35\%$)和感染对照组($5.18\% \pm 0.33\%$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$). Huh7细胞中感染LV-shDcR3组的细胞克隆形成数为 $3.76\% \pm 0.15\%$, 明显低于空白组($5.09\% \pm 0.31\%$)和感染对照组($4.89\% \pm 0.27\%$), 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 图3C).

2.3 下调DcR3的表达对肝癌细胞凋亡的影响 流式检测细胞早期凋亡情况, 结果显示, 与空白组和感染对照组相比, Huh7细胞感染LV-shDcR3组, 其早期凋亡细胞比例显著增多, 差异均有统计学意义(图4A); HepG2细胞与Huh7细胞结果相似, 其感染LV-shDcR3后, 早期凋亡细胞比例明显高于空白组和感染对照组(图4B). 在肝癌细胞HepG2和Huh7中, 与空白组和感染对照组相比, 感染LV-shDcR3组凋亡标志蛋白剪切型PARP表达明显增多, 差异具有统计学意义(图4C, D).

2.4 干扰DcR3的表达对死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL表达的影响 对细胞内死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL的检测发现, HepG2和Huh7中感染LV-shDcR3组与空白组和感染对照组相比, TRAIL、FasL的表达上调, 差异具有统

应用要点

本研究发现下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞的增殖能力, 诱导肝癌细胞凋亡, 且机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关。

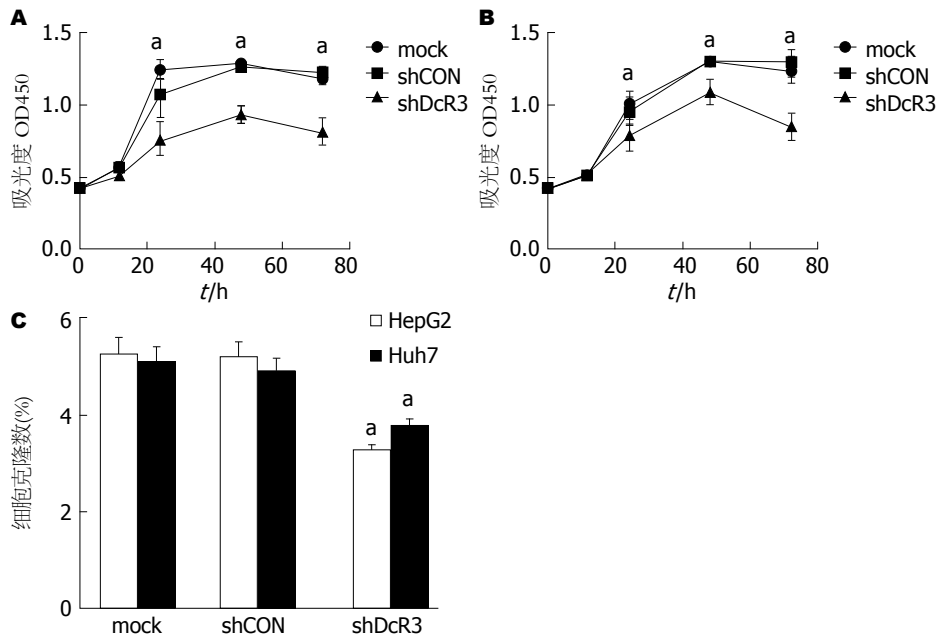


图3 下调DcR3表达抑制肝癌细胞的增殖. A, B: CCK-8方法检测肝癌细胞中下调DcR3的表达对细胞增殖的影响; A: Huh7细胞; B: HepG2细胞; C: 克隆形成实验检测肝癌细胞中下调DcR3的表达对细胞克隆形成的影响. $^*P < 0.05$ vs mock组. DcR3: 诱骗受体3.

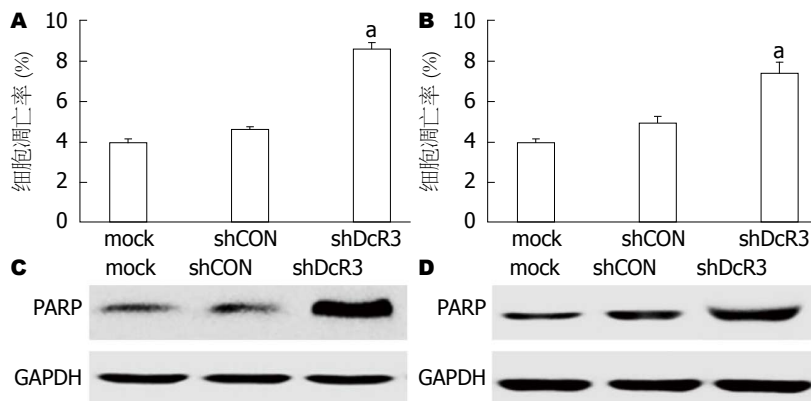


图4 下调DcR3的表达对肝癌细胞凋亡的影响. A: 流式细胞术检测Huh7细胞中下调DcR3的表达对细胞凋亡的影响; B: 流式细胞术检测HepG2细胞中下调DcR3的表达对细胞凋亡的影响; C: Western blot方法检测Huh7细胞中下调DcR3的表达对凋亡标志蛋白PARP表达的影响; D: Western blot方法检测HepG2细胞中下调DcR3的表达对凋亡标志蛋白PARP表达的影响. $^*P < 0.05$ vs mock组. DcR3: 诱骗受体3.

计学意义, LIGHT的表达无明显变化(图5).

3 讨论

DcR3是肿瘤坏死因子受体超家族的新成员, 定位于染色体20q13.3区. 人类DcR3分子编码一条由300个氨基酸组成的多肽链, 包括N端前一个由29个氨基酸残基构成的信号肽序列和随后的4个相对保守的半胱氨酸残基富集区. 由于缺乏明显的跨膜序列, DcR3是一个可溶性、分泌性蛋白, 其通过竞争性地与多种配体相结合, 参与调节能力代谢, 细胞周期, 凋亡等重要的细胞活动过程^[11,12].

大量研究^[13-15]证实, DcR3在多种肿瘤细胞中高表达, 其通过干扰相应配体的抗凋亡作用和免疫调节而在肿瘤免疫、自身免疫及移植免疫中发挥重要作用. 体外细胞实验发现DcR3能有力地阻断FasL诱导的人类胰腺癌细胞和肺纤维母细胞的凋亡^[16,17]. 对神经胶质细胞瘤患者及细胞系的体内体外研究^[18,19]发现, 肿瘤细胞高表达DcR3可有效地阻断LIGHT介导的细胞凋亡. Chen等^[9]通过对肝癌组织、癌旁组织和正常组织进行组织化学检测, 发现肝癌组织中DcR3的表达远远大于其他组织, 说明DcR3蛋白可能在肝癌的发生发展中起重要

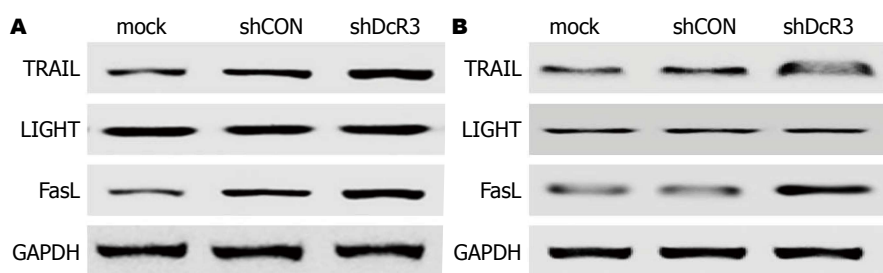


图 5 干扰DcR3的表达对死亡配体TRAIL、LIGHT和FasL表达的影响. A: Huh7细胞; B: HepG2细胞.

■名词解释

可溶性受体: 是一种缺乏穿膜结构域的受体, 其可以游离在胞浆中, 竞争性结合FasL、LIGHT和TRAIL等配体, 抑制其与相应受体结合, 抑制相应死亡受体信号通路, 进而抑制凋亡的发生.

作用. *DcR3*基因在肝癌细胞中的表达和对肝癌细胞生物学活性的影响及其机制尚待进一步证实.

肝癌是一种发病隐匿却又高度恶性的肿瘤性疾病. 本研究通过检测正常肝细胞与肝癌细胞中DcR3的表达发现, DcR3在肝癌细胞中表达明显上调, 这提示DcR3可能作为一个癌基因参与肝癌的发生发展. 为进一步研究DcR3在肝癌中发生发展的作用及机制, 本研究构建靶向DcR3小干扰RNA重组慢病毒, 并将其感染肝癌细胞验证其干扰效果. 结果发现下调DcR3的表达可以抑制肝癌细胞株HepG2和Huh7细胞的增殖和克隆形成能力.

本研究通过流式细胞术以及Western blot检测凋亡标志蛋白剪切型PARP的表达情况发现, 下调DcR3的表达能够明显减少早期凋亡细胞比例, 增加凋亡标志蛋白的表达, 表明RNA干扰沉默DcR3基因表达可以促进细胞凋亡. 随着对肿瘤研究的不断深入, 人们逐渐认识到肿瘤的发生不仅与细胞增殖的增加有关, 也与肿瘤细胞凋亡减少密切相关^[20,21]. 凋亡通路的紊乱/凋亡促进因子的抑制/凋亡抑制因子过表达以及凋亡基因表达失控都会导致肿瘤的发生、发展, 而且凋亡紊乱还导致肿瘤细胞对化疗药物的抵抗^[22-25]. 死亡受体信号途径是诱导凋亡的外源性途径, 也是目前比较成熟的信号转导途径. TRAIL、LIGHT和FasL等死亡配体通过与相应受体结合后, 激活死亡受体信号通路, 进而诱导凋亡的发生^[26-28]. 既往在胰腺癌的体内及体外实验显示, DcR3的过表达阻断FasL和TRAIL死亡受体结合介导的细胞凋亡, 导致肿瘤细胞的清除障碍^[29,30]. 本研究通过检测干扰DcR3基因表达前后TRAIL、LIGHT和FasL等死亡配体的表达发现, 沉默DcR3基因表达能够明显抑制FasL和TRAIL的表达, 而LIGHT的表达无显著变化, 提示干扰肝癌细胞DcR3的表达, 抑制肝癌细胞凋亡的机制可能与

阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关.

总之, 本研究发现了DcR3在肝癌细胞中高表达, 下调DcR3可以有效地抑制肝癌细胞株HepG2和Huh7的增殖能力, 诱导肝癌细胞发生凋亡, 其机制可能与阻断FasL和TRAIL介导的细胞凋亡途径有关. 本研究揭示了DcR3基因在肝癌发生发展中的作用及其相关机制, 为临床靶向治疗肝癌提供新的思路.

4 参考文献

- 1 Lin WW, Hsieh SL. Decoy receptor 3: a pleiotropic immunomodulator and biomarker for inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 838-847 [PMID: 21295012 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.01.011]
- 2 Siakavellas SI, Sfrikakis PP, Bamias G. The TL1A/DR3/DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 1-8 [PMID: 25887448 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.007]
- 3 Aiba Y, Nakamura M. The role of TL1A and DR3 in autoimmune and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 258164 [PMID: 24453414 DOI: 10.1155/2013/258164]
- 4 Chen MH, Kan HT, Liu CY, Yu WK, Lee SS, Wang JH, Hsieh SL. Serum decoy receptor 3 is a biomarker for disease severity in nonatopic asthma patients. *J Formos Med Assoc* 2016 Feb 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26911723 DOI: 10.1016/j.jfma.2016.01.007]
- 5 Ren Z, Zhu J, Gu H, Liu R, Chen S, Rong G, Sun B. Decoy receptor 3 polymorphisms are not associated with the risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Biomarkers* 2014; 19: 340-344 [PMID: 24786982 DOI: 10.3109/1354750X.2014.915343]
- 6 Zong L, Chen P, Wang DX. Death decoy receptor overexpression and increased malignancy risk in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4440-4445 [PMID: 24764685 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4440]
- 7 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- 8 Chacko S, Samanta S. "Hepatocellular carcinoma: A life-threatening disease". *Biomed Pharmacother* 2016 Nov 4. [Epub ahead of print] [PMID: 27823920 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.078]
- 9 Chen G, Luo D. Expression of decoy receptor 3 in liver tissue microarrays. *Natl Med J India* 2008; 21:

同行评价

本文揭示了 DcR3 在肝癌细胞中的表达及抗凋亡作用, 其机制可能与阻断 FasL 和 TRAIL 介导的细胞凋亡途径有关, 为临床治疗肝癌提供新的思路和靶点。

- 275-278 [PMID: 19691215]
- 10 Yang M, Chen G, Dang Y, Luo D. Significance of decoy receptor 3 in sera of hepatocellular carcinoma patients. *Ups J Med Sci* 2010; 115: 232-237 [PMID: 20977315 DOI: 10.3109/03009734.2010.516410]
- 11 Li J, Yin Q, Wu H. Structural basis of signal transduction in the TNF receptor superfamily. *Adv Immunol* 2013; 119: 135-153 [PMID: 23886067 DOI: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00005-9]
- 12 Fu Q, Fu TM, Cruz AC, Sengupta P, Thomas SK, Wang S, Siegel RM, Wu H, Chou JJ. Structural Basis and Functional Role of Intramembrane Trimerization of the Fas/CD95 Death Receptor. *Mol Cell* 2016; 61: 602-613 [PMID: 26853147 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.009]
- 13 Ge Z, Sanders AJ, Ye L, Jiang WG. Aberrant expression and function of death receptor-3 and death decoy receptor-3 in human cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2: 167-172 [PMID: 22977485 DOI: 10.3892/etm.2011.206]
- 14 Tong J, Ao R, Wang Y, Chang B, Wang BY. Prognostic and clinicopathological differences of DcR3 in gastrointestinal cancer: evidence from meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3096-3105 [PMID: 25356187]
- 15 Zhou J, Song S, Li D, He S, Zhang B, Wang Z, Zhu X. Decoy receptor 3 (DcR3) overexpression predicts the prognosis and pN2 in pancreatic head carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 52 [PMID: 24597666 DOI: 10.1186/1477-7819-12-52]
- 16 Zhang Y, Li D, Zhao X, Song S, Zhang L, Zhu D, Wang Z, Chen X, Zhou J. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 1144-1151 [PMID: 26102031 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.074]
- 17 Jiang M, Lin X, He R, Lin X, Liang L, Tang R, Xiong D, Wei K, Dang Y, Feng Z, Chen G. Decoy Receptor 3 (DcR3) as a Biomarker of Tumor Deterioration in Female Reproductive Cancers: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 1850-1857 [PMID: 27246752 DOI: 10.12659/MSM.896226]
- 18 Gill RM, Hunt JS. Soluble receptor (DcR3) and cellular inhibitor of apoptosis-2 (cIAP-2) protect human cytotrophoblast cells against LIGHT-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 2004; 165: 309-317 [PMID: 15215185 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63298-1]
- 19 Hwang SL, Lin CL, Cheng CY, Lin FA, Lieu AS, Howng SL, Lee KS. Serum concentration of soluble decoy receptor 3 in glioma patients before and after surgery. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 124-127 [PMID: 15124896 DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70095-6]
- 20 Thompson CB. Apoptosis in pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1465-1462 [PMID: 7878464 DOI: 10.1126/science.7878464]
- 21 Ma DD, Yang WX. Engineered nanoparticles induce cell apoptosis: potential for cancer therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 40882-40903 [PMID: 27056889 DOI: 10.18632/oncotarget.8553]
- 22 Shi WY, Cao C, Liu L. Interferon α Induces the Apoptosis of Cervical Cancer HeLa Cells by Activating both the Intrinsic Mitochondrial Pathway and Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Pathway. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1832 [PMID: 27827850 DOI: 10.3390/ijms17111832]
- 23 An HM, Tan YL, Shi J, Wang Z, Lv MH, Soares JC, Zhou D, Yang F, Zhang XY. Ginkgo biloba leaf extract and alpha-tocopherol attenuate haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats: Possible implication of antiapoptotic mechanisms by preventing Bcl-2 decrease and Bax elevation. *Phytomedicine* 2016; 23: 1653-1660 [PMID: 27823630 DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.009]
- 24 Ahamed M, Akhtar MJ, Khan MA, Alhadlaq HA, Alshamsan A. Cobalt iron oxide nanoparticles induce cytotoxicity and regulate the apoptotic genes through ROS in human liver cells (HepG2). *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 148: 665-673 [PMID: 27701048 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.09.047]
- 25 Abraha AM, Ketema EB. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 583-591 [PMID: 27574550 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i8.583]
- 26 Gneo L, Ruggeri P, Cappabianca L, Farina AR, Di Ianni N, Mackay AR. TRAIL induces pro-apoptotic crosstalk between the TRAIL-receptor signaling pathway and TrkAIII in SH-SY5Y cells, unveiling a potential therapeutic "Achilles heel" for the TrkAIII oncoprotein in neuroblastoma. *Oncotarget* 2016 Nov 4. [Epub ahead of print] [PMID: 27821809 DOI: 10.18632/oncotarget.13098]
- 27 Zheng LL, Tan XW, Cui XZ, Yuan HJ, Li H, Jiao GZ, Ji CL, Tan JH. Preimplantation maternal stress impairs embryo development by inducing oviductal apoptosis with activation of the Fas system. *Mol Hum Reprod* 2016; 22: 778-790 [PMID: 27475493 DOI: 10.1093/molehr/gaw052]
- 28 Voltan R, Secchiero P, Casciano F, Milani D, Zauli G, Tisato V. Redox signaling and oxidative stress: Cross talk with TNF-related apoptosis inducing ligand activity. *Int J Biochem Cell Biol* 2016 Sep 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27686849 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.09.019]
- 29 Zhang Y, Li D, Zhao X, Song S, Zhang L, Zhu D, Wang Z, Chen X, Zhou J. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 1144-1151 [PMID: 26102031 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.074]
- 30 Wang W, Zhang M, Sun W, Yang S, Su Y, Zhang H, Liu C, Li X, Lin L, Kim S, Okunieff P, Zhang Z, Zhang L. Reduction of decoy receptor 3 enhances TRAIL-mediated apoptosis in pancreatic cancer. *PLoS One* 2013; 8: e74272 [PMID: 24204567 DOI: 10.1371/journal.pone.0074272]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良

李陈婕, 施小六, 卢放根, 刘德良, 中南大学湘雅二医院
消化内科 湖南省长沙市 410011

羊志辉, 国防科技大学医院干部保健科 湖南省长沙市
410073

李陈婕, 副主任医师, 主要从事肝硬化及其相关并发症的研究.

作者贡献分布: 此课题由李陈婕设计; 研究过程、数据分析由李陈婕、羊志辉、施小六、卢放根及刘德良完成; 本论文写作由李陈婕与羊志辉完成.

通讯作者: 李陈婕, 副主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民
中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科.
chenjielimao@126.com

收稿日期: 2016-11-02

修回日期: 2016-11-28

接受日期: 2016-12-05

在线出版日期: 2017-01-28

Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Chen-Jie Li, Zhi-Hui Yang, Xiao-Liu Shi, Fang-Gen Lu, De-Liang Liu

Chen-Jie Li, Xiao-Liu Shi, Fang-Gen Lu, De-Liang Liu,
Department of Gastroenterology, the Second Xiangya
Hospital of Central South University, Changsha 410011,
Hu'nan Province, China

Zhi-Hui Yang, Department of Health Care, the Hospital
of National University of Defense Technology, Changsha
410073, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Chen-Jie Li, Associate Chief
Physician, Department of Gastroenterology, the Second
Xiangya Hospital of Central South University, 139
Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan
Province, China. chenjielimao@126.com

Received: 2016-11-02

Revised: 2016-11-28

Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhotic patients.

METHODS

We searched the PubMed, CNKI and Wanfang Databases up to Aug 2015 to retrieve case-controlled studies about the risk factors for PVT in cirrhotic patients for meta-analysis. The odds ratio or weighted mean difference (WMD) of each risk factor was estimated and the 95% confidence interval (95% CI) was calculated. RevMan 5.0 software provided by the Library of Cochrane was used for meta-analysis.

RESULTS

Nine case-controlled studies were included. The risk factors for PVT included D-dimer (WMD = 0.34, 95% CI: 0.21-0.46), portal vein diameter (WMD = 1.67, 95% CI: 1.36-1.97), portal venous flow [WMD = -2.32, 95% CI: -3.63-(-1.01)], and splenic thickness (WMD = 8.57, 95% CI: 4.14-12.99). There were no significant differences between patients with and without PVT in terms of sex, age, platelet, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen.

CONCLUSION

The risk factors for PVT in cirrhotic patients include D-dimer, portal vein diameter, portal venous flow, and splenic thickness.

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

背景资料

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化患者常见并发症之一,起病隐匿或症状无特异性,预后较差,病死率较高.如何早期发现PVT并进行早期治疗,从而降低肝硬化患者的病死率至关重要.目前国内关于肝硬化患者PVT的危险因素仍有不同的报道.

同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研究前沿

近年来, 国内外学者对肝硬化患者PVT发生的具体危险因素研究较多, 但研究结果仍存在争议.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Risk factor; Meta-analysis

Li CJ, Yang ZH, Shi XL, Lu FG, Liu DL. Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 241-251. URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.241>

摘要

目的

为探讨肝硬化门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的危险因素而进行了Meta分析.

方法

应用Meta分析的方法, 对有关肝硬化PVT的危险因素相关的9篇文献进行综合分析, 计算各个可疑危险因素的合并比值比或加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI). 计算机检索PubMed、CNKI、万方等数据库, 检索时间截止2015-08, 并辅以文献追溯等方法. 纳入有关肝硬化PVT危险因素的病例对照研究, 并进行文献质量评价. 采用Cochrane图书馆的RevMan5.0软件进行Meta分析.

结果

纳入9篇符合标准的病例对照研究, 病例数为1105例. 其中血栓组269例. Meta分析结果显示, 肝硬化PVT与D-二聚体(WMD = 0.34, 95%CI: 0.21-0.46)、门静脉直径(WMD = 1.67, 95%CI: 1.36-1.97)、门静脉血流速度[WMD = -2.32, 95%CI: -3.63-(-1.01)]及脾脏厚度(WMD = 8.57, 95%CI: 4.14-12.99)有关; 而与患者的性别、年龄、血小板计数(blood platelet, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)无关.

结论

肝硬化PVT的主要危险因素为D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度及脾脏厚度, 与患者性别、年龄、PLT、PT、APTT、FIB无直接相关性.

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

关键词: 肝硬化; 门静脉血栓; 危险因素; Meta分析

核心提要: 门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化患者较常见而严重的并发症. 本研究运用Meta分析方法对国内外相关文献进行统计分析, 旨在总结和探讨肝硬化PVT的危险因素, 为临床早诊早治提供科学依据.

李陈婕, 羊志辉, 施小六, 卢放根, 刘德良. 肝硬化门静脉血栓形成危险因素的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 241-251. URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.241>

0 引言

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)在肝硬化的自然病程中并不是一个不常见的并发症, 在肝硬化进展阶段更是经常发生. 主要是指在门静脉主干及其肝内门静脉分支形成血栓. 文献报道^[1-3], 肝硬化患者PVT的发病率为0.6%-26.0%. 肝硬化PVT患者起病隐匿或症状无特异性. 目前, 研究认为PVT可能会进行性升高门静脉压力, 减少流入肝脏血液, 因此加重肝功能不全和门静脉高压症的严重程度, 从而增加患者食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征等一系列严重并发症的发生率, 威胁生命. 目前对于肝硬化PVT的治疗没有指南或共识意见^[4-6], 因此, 确定肝硬化患者发生PVT的危险因素具有重要的临床意义. 本文对肝硬化患者PVT形成的危险因素进行Meta分析, 希望筛选出可能预测PVT的因素, 进而能早期进行干预.

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: 计算机检索PubMed、CNKI、万方等数据库, 检索时间截止2015-08, 并追溯最终符合标准研究的参考文献. 中文检索词包括: “肝硬化”、“门静脉血栓”、“危险因素”等; 英文检索词包括: “liver cirrhosis”、“portal vein thrombosis”、“risk factor”等. 最后, 为提高文献的查全率, 查阅所有入选文献所引用的参考文献.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)研究对象: 经影像学或病理确诊为肝硬化, 病例组为肝硬化PVT的患者, 对照组为未形成血栓的患者; (2)危险因素: 主要包括血小板计数(blood platelet, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝

血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体、门静脉主干直径、门静脉血流速度、脾脏厚度等; (3)研究类型: 纳入旨在探讨肝硬化PVT危险因素的病例对照研究, 前瞻性或回顾性均可; (4)文献均提供可以换算成合并加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)的原始数据; (5)文献语种仅限于中文或英文; (6)文献所涉及的危险因素种类相对齐全。

1.2.2 排除标准: 有以下1条者则纳入排除范围: (1)个案报道; (2)动物实验; (3)肝癌或其他恶性肿瘤; 布-加综合征; 非肝病继发的门静脉血栓; 胆汁淤积性肝病; 胰腺炎; 肝移植; 脾脏切除; TIPS术; 内镜下治疗; 使用抗凝或抗血小板药物; (4)对未给出均数及标准差的文献, 予以排除; (5)对文献质量太差、重复报告或无法利用数据的文献予以排除。

1.2.3 文献筛选及资料提取: 根据纳入排除标准, 对文献进行纳入排除, 对原始数据的收集也进行多次核对。最终纳入9篇相关文献^[7-15]。

1.2.4 文献质量评价: 按照NOS(Newcastle-Ottawa Scale)量表对每篇纳入文献进行质量评价。评价内容主要包括研究对象的选择、组间可比性及暴露因素测量等3大项目, 评价采用星级系统量化原则, 满分为9颗星, 即9分^[16]。文献质量评价结果如表1所示。

统计学处理 遵循Meta分析步骤, 在完成文献检索、数据提取后, 利用Review Manager 5.0软件对数据进行统计学分析, 逐一对每个可疑危险因素相关的纳入文献进行异质性检验: 不同文献之间的异质性通过检查结果的 P 、 I^2 来确定, 如果异质性检验结果为 $P>0.10$, 且 $I^2<50\%$, 认为多个研究同质, 采用固定效应模型计算合并统计量; 若 $P\leq 0.10$, 且 $I^2>50\%$ 认为多个研究异质, 进一步寻找异质性的原因, 采取剔除导致异质性的文献等方法去除文献异质性, 若仍然无法消除异质性, 则采用随机效应模型计算合并统计量。合并效应量选用合并比值比(odds ratio, OR)或WMD及其95%CI。合并效应量的检验根据 Z 检验得到统计量 P , 若 $P\leq 0.05$, 多个研究的合并效应量有统计学意义; 若 $P>0.05$, 多个研究的合并效应量没有统计学意义。

2 结果

2.1 入选文献的描述 通过检索策略, 根据制定的纳入和排除标准, 最终有9篇相关文献纳入, 其中中文6篇, 英文3篇, 均为病例对照研究的全文。纳入研究的基线资料如表1, 这9项研究共包括1105例患者, 其中血栓组269例(男197例, 女72例), 对照组836例(男620例, 女216例)。血栓组与非血栓组患者性别比例差异无统计学意义($OR = 0.94$, 95%CI: 0.68-1.28)。研究报道了两组患者年龄的均值及标准差, 各研究之间不存在统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型。分析显示, 血栓组与非血栓组患者年龄差异无统计学意义($WMD = -0.65$, 95%CI: -2.12-0.8287)。纳入研究发表时间为2008-2015年。采用NOS量表对纳入文献进行质量评价显示所有研究的最终得分均在6分及以上, 文献质量整体较好。

2.2 Meta分析结果 D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏厚度为肝硬化患者PVT的危险因素, 其中D-二聚体($WMD = 0.34$, 95%CI: 0.21-0.46, $Z = 5.18$, $P<0.00001$)、门静脉直径($WMD = 1.67$, 95%CI: 1.36-1.97, $Z = 10.78$, $P<0.00001$)、脾脏厚度($WMD = 8.57$, 95%CI: 4.14-12.99, $Z = 3.79$, $P = 0.0001$)菱形位于垂直线的右侧, 表明血栓组D-二聚体、门静脉直径、脾脏厚度均高于非血栓组; 门静脉血流速度 $[WMD = -2.32$, 95%CI: -3.63-(-1.01), $Z = 3.47$, $P = 0.0005]$ 菱形位于垂直线的左侧, 表明血栓组门静脉血流速度低于非血栓组。PLT、PT、APTT、FIB菱形与垂直线相交, 表明与肝硬化患者PVT关系不显著。Meta分析结果如图1。

2.3 中南大学湘雅二医院14例肝硬化合并PVT患者情况 中南大学湘雅二医院肝硬化合并PVT患者不少, 但多继发于内镜下手术、脾栓塞、脾切除及肝移植术, 从2012-01/2015-09符合纳入及排除标准的患者仅14例(表2)。从表中可以看出, 14例患者D-二聚体、门静脉内径、脾脏厚度的中位数均高于正常值; PLT、AT3的中位数低于正常值; 而PT、INR、APTT、TT、FIB、FDP的中位数均为正常。

3 讨论

肝硬化PVT形成是肝硬化的一种严重并发症。1868年Balfour和Stewart报道了首例肝硬化

■ 相关报道

张莉等在研究中指出肝硬化并发PVT与患者的D-二聚体、门静脉宽度、门静脉血流速度密切相关, 临床上应常规检查这些指标, 以提高肝硬化PVT患者早期诊断率, 并进行早期治疗, 从而延长肝硬化PVT患者的生存期。

创新亮点

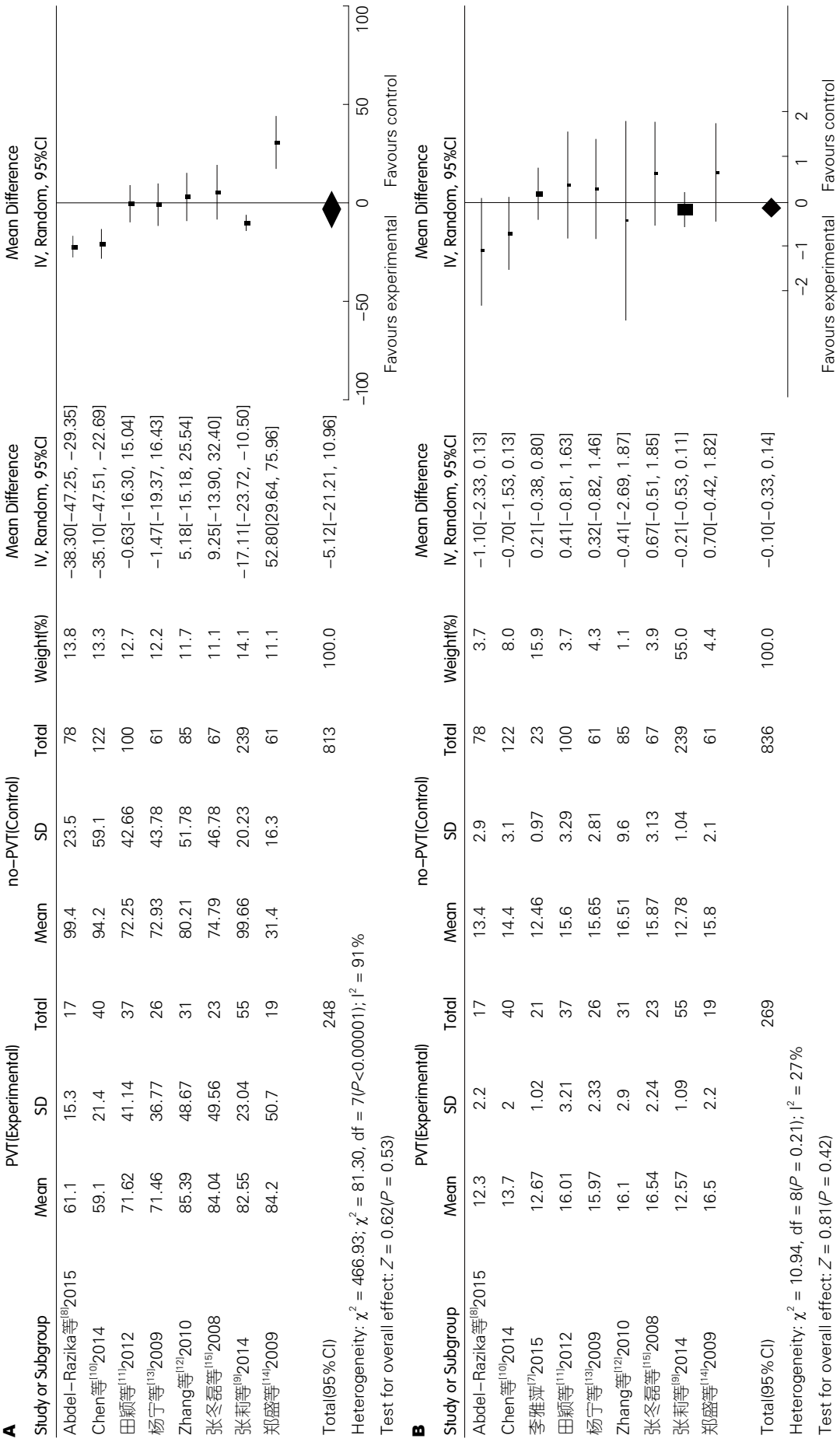
本文应用Meta分析的方法,对有关肝硬化患者PVT危险因素的文献进行了综合分析,为临床的早诊早治提供科学依据。同时,文献报道,各种内镜下治疗、介入及外科手术都是PVT的高危因素,本文排除了此类患者,真正反应了肝硬化患者自然病程中并发PVT的危险因素。

表 1 纳入文献中病例的基本特征(基线资料)及NOS量表质量评价得分

研究者	年龄		性别(男/女, n)		病例 NOS 得分	PLT(× 10 ⁹ /L)		PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		D-二聚体(mg/L)		门静脉直径(mm)		门静脉血流速(cm/s)		脾脏厚度(mm)	
	血检组	对照组	血检组	对照组		血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组	血检组	对照组
李雅萍 ^[7]	56.7 ± 55.8 ±	17/4	18/5	44	7	NA	NA	12.67 ± 12.46 ±	31.93 ± 31.63 ±	2.17 ± 2.23 ±	2.29 ± 0.69 ±	14.99 ± 12.93 ±	13.29 ± 15.23 ±	58.97 ± 53.76 ±							
2015	11.2	10.7						1.02	0.97	0.30	1.17 ^a	1.27 ^a	1.33	1.39 ^a	1.46	5.37 ^a	5.19				
Abdel-	59.5 ± 60.4 ±	12/5	55/23	95	9	61.1 ± 99.4 ±		12.3 ± 13.4 ±	36.4 ± 34.8 ±	2.80 ± 2.95 ±	6.00 ± 5.00 ±	13.5 ± 11.4 ±	11.6 ± 17.9 ±	63.2 ± 42.8 ±							
Razik等 ^[8]	10.7	11.2				15.3 ^a	23.5	2.2	2.9	0.31	2.00	2.2 ^a	1.9	4.3 ^a	4.5	10.1 ^a	5.5				
2015																					
张莉等 ^[9]	52.3 ± 54.4 ±	39/16	178/61	294	7	82.55 ± 99.66 ±		12.57 ± 12.78 ±	33.76 ± 33.36 ±	2.88 ± 2.82 ±	1.00 ± 0.77 ±	15.11 ± 13.40 ±	13.51 ± 15.16 ±	59.35 ± 54.64 ±							
2014	10.8	12.0				23.04 ^a	20.23	1.09	1.04	0.30	0.22 ^a	0.15	1.32 ^a	1.43	1.51 ^a	1.60	5.45 ^a	5.92			
Chen等 ^[10]	65.0 ± 64.4 ±	26/14	94/28	162	9	59.1 ± 94.2 ±		13.7 ± 14.4 ±	34.7 ± 37.8 ±	2.9 ± 3.1 ±	0.57 ± 0.51 ±	12.5 ± 11.7 ±	17.3 ± 17.8 ±	54.9 ± 46.9 ±							
2014	13.3	14.2				21.4 ^a	59.1	2.0	3.1	3.1	0.4	0.6	2.3 ^a	1.9	6.2	4.8	11.2 ^a	6.6			
田颖等 ^[11]	57.7 ± 55.9 ±	28/9	78/22	137	6	71.62 ± 72.25 ±		16.01 ± 15.60 ±	36.00 ± 34.00 ±	16.91 ± 18.26 ±	1.15 ± 0.63 ±	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
2012	11.0	11.9				41.14	42.66	3.21	3.29	11.90	7.69	8.82	9.07	0.61 ^a	0.46						
Zhang	58.09 ± 58.76 ±	25/6	60/25	116	8	85.39 ± 80.21 ±		16.10 ± 16.51 ±	35.81 ± 35.88 ±	1.70 ± 1.80 ±	0.99 ± 0.62 ±	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
等 ^[12] 2010	10.46	11.02				48.67	51.78	2.90	9.60	12.16	17.47	0.87	0.92	0.36 ^a	0.34						
杨宁等 ^[13]	59.12 ± 59.25 ±	18/8	39/22	87	6	71.46 ± 72.93 ±		15.97 ± 15.65 ±	34.83 ± 34.37 ±	1.59 ± 1.78 ±	0.97 ± 0.61 ±	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
2009	11.39	11.76				36.77	43.78	2.33	2.81	6.29	7.41	0.65	0.80	0.53 ^a	0.40						
郑盛等 ^[14]	56.2 ± 58.1 ±	12/7	45/16	80	7	84.2 ± 31.4 ±		16.5 ± 15.8 ±	36.5 ± 37.4 ±	2.5 ± 2.1 ±	1.1 ± 0.7 ±	18.2 ± 16.2 ±	NA	NA	NA	52.6 ± 46.5 ±	8.5	9.8 ^a	8.5		
2009	5.6	9.6				50.7 ^a	16.3	2.2	2.1	6.4	8.2	1.4 ^a	1.2	0.4 ^a	0.3	3.4 ^a	3.2	9.8 ^a	8.5		
张冬磊	56.7 ± 57.2 ±	20/3	53/14	90	7	84.04 ± 74.79 ±		16.54 ± 15.87 ±	35.61 ± 34.99 ±	1.44 ± 1.81 ±	0.97 ± 0.66 ±	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
等 ^[15] 2008	10.0	11.3				49.56	46.78	2.24	3.13	6.36	8.22	0.55	0.87	0.39 ^a	0.36						

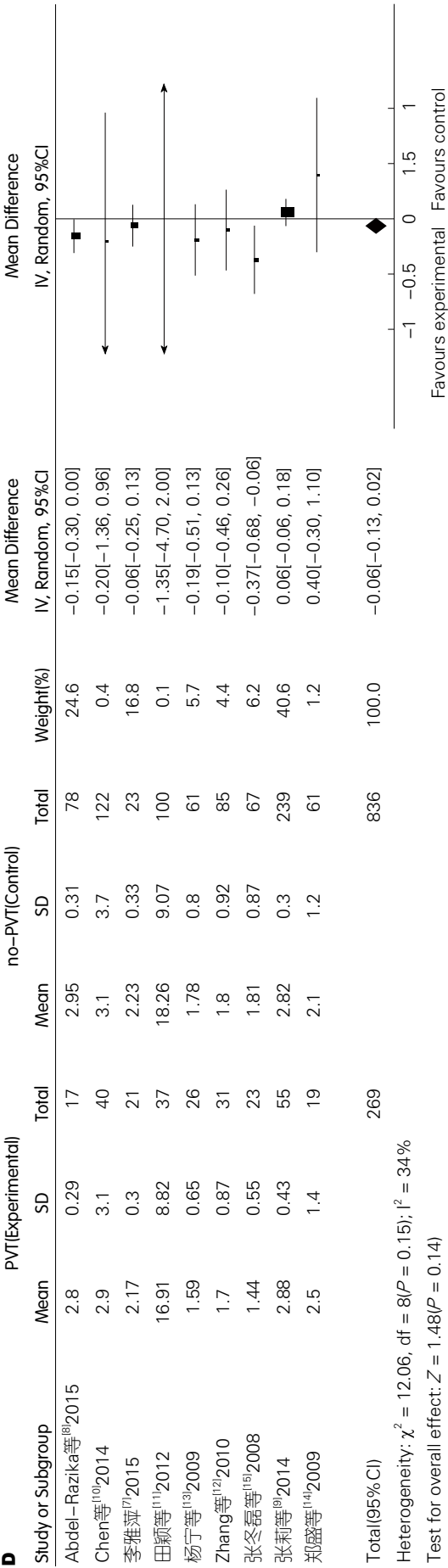
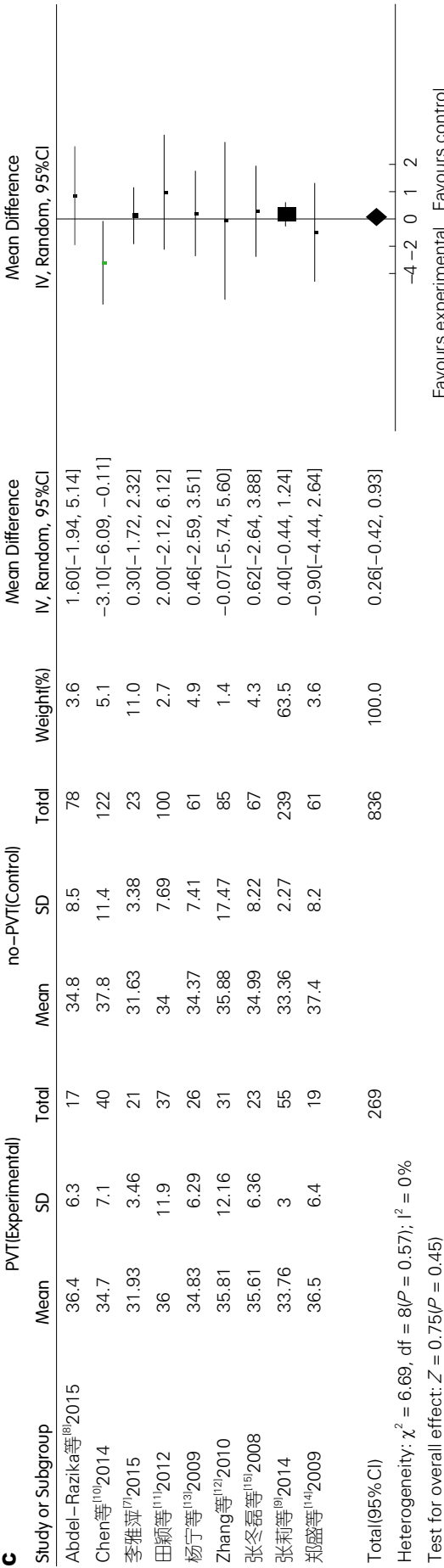
^aP<0.05 vs 对照组. NA: 未描述. PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原.

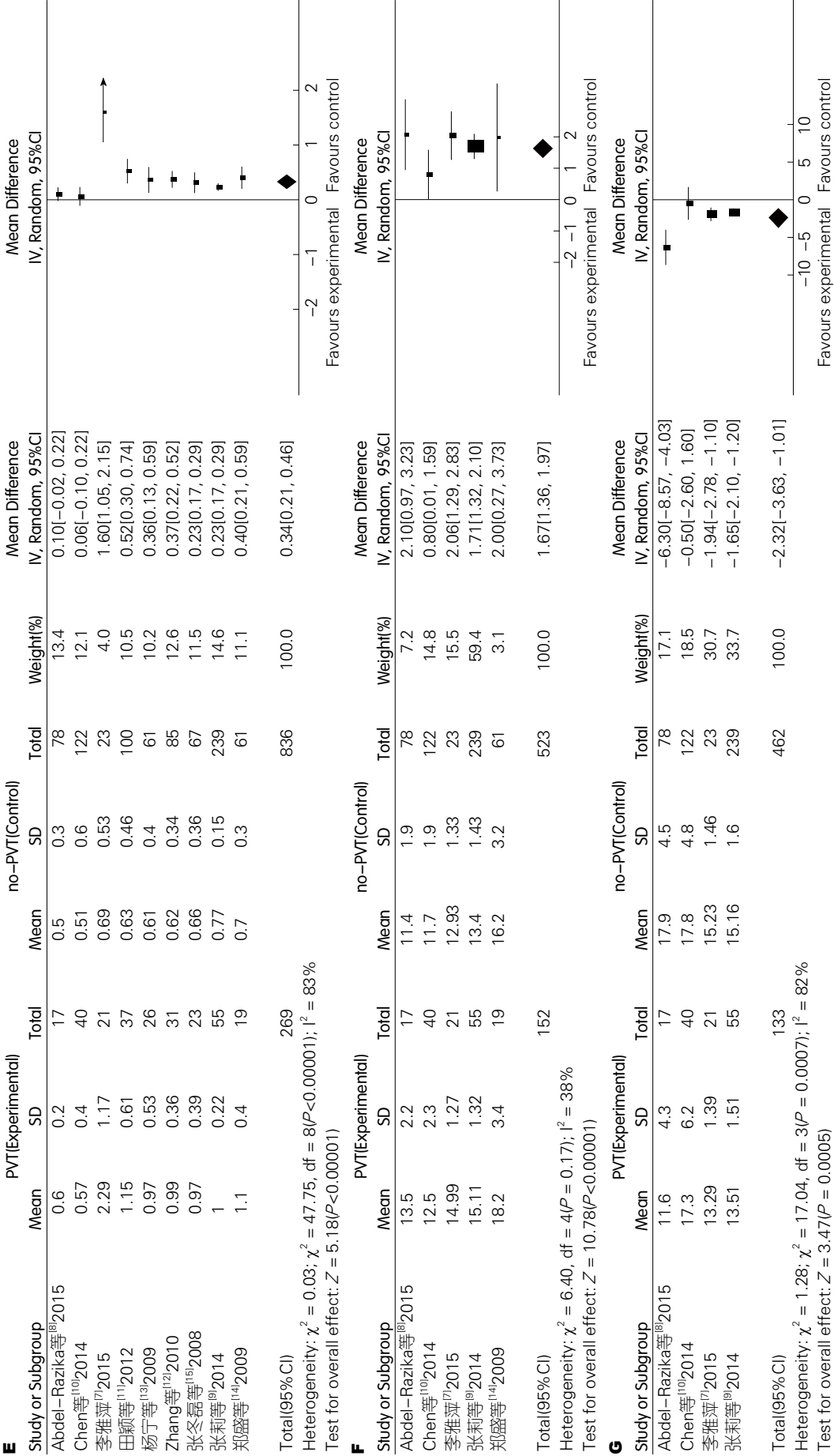
PVT形成,患者表现为脾大、腹水和食道静脉曲张等严重并发症.PVT形成后将严重影响肝脏血流,并增加上消化道出血及肠梗死的风险,对患者的预后及生存质量有明显的影响^[17,20].肝硬化急性PVT常有腹痛症状,尤其是合并肠系膜上静脉受累时.严重者导致肠缺血,甚至危及生命的肠梗死.但肝硬化患者很少发生急性PVT,其PVT的发生和进展多是一个渐进和缓慢的过程,从而有侧枝循环建立,并形成海绵状血管瘤.因此常常没有腹痛等临床症状,容易漏诊,大部分患者都是影像学偶然发现.当肝硬化患者出现不能解释的肝功能恶化、胃肠道出血以及顽固性腹水等失代偿期表现时,应考虑是否合并PVT形成,并进行进一步检查.近年来随着临床医师对肝硬化PVT的认识逐渐加深,以及影像学技术的发展,PVT的检出率也在升高.然而,对本病的病因及治疗没有大规模的前瞻性研究或共识意见.因此



■ 名词解释

门静脉血栓 (PVT): 导致门静脉血栓的病因很多, 本文重点讨论肝硬化患者自然病程中并发的门静脉血栓, 主要是指在门静脉主干及其肝内门静脉分支形成血栓。





同行评价
本文通过对9篇高质量的肝硬化PVT危险因素的文章进行检索及数据提取, 对肝硬化患者PVT形成的危险因素进行Meta分析, 方法严谨, 结论可靠, 有一定的临床价值。

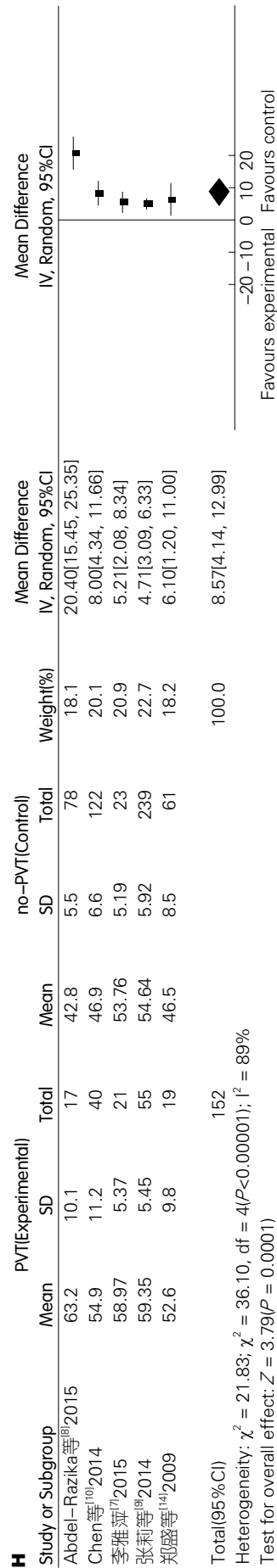


图 1 肝硬化门静脉血栓组与非血栓组不同指标比较的森林图。A: PLT比较的森林图; B: PT比较的森林图; C: APTT比较的森林图; D: FIB比较的森林图; E: D-二聚体比较的森林图; F: 门静脉直径比较的森林图; G: 门静脉血流速度比较的森林图; H: 脾脏厚度比较的森林图。PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原。

寻找肝硬化PVT形成的危险因素,有助于早期发现,早期干预,从而提高患者的生活质量,延长患者的生存期。

目前的研究认为,肝硬化患者具有多种PVT形成的危险因素,包括血流动力学改变,血液的高凝状态,内毒素血症等。此外,较多文献报道,肝硬化PVT既往史中的危险因素包括门静脉高压症的并发症及其为并发症所进行的手术(如既往静脉曲张出血,内镜下治疗,各种分流和断流手术)。肝细胞癌的存在(无大血管浸润)似乎是非肿瘤性PVT的一个危险因素。为避免上述情况的影响,本Meta分析确定排除标准时包括了上述情况,因此符合纳入排除标准的文献数相对较少。本Meta分析结果显示,血栓组与非血栓组相比,D-二聚体、门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏厚度等方面的差异具有统计学意义,而不同组患者的性别、年龄、PLT、PT、APTT、FIB等方面无明显差异。

3.1 PLT 很多学者认为^[21]术后PVT与PLT增加相关。不可否认的是,脾切除术后患者的PLT较术前出现明显的升高,大约在术后2 wk左右达到高峰,随后又逐渐恢复正常^[22]。然而,本文研究的是非手术患者,其PLT多低于正常。合并效应量显示2组PLT差异无统计学意义。

3.2 PT、APTT、FIB PT、APTT、FIB的变化与肝功能不全有关,目前没有研究报告其与肝硬化患者PVT的形成存在明确相关性^[23,24]。

3.3 D-二聚体 D-二聚体是纤维蛋白溶解过程中产生的,是纤维蛋白单体经活化因子X交联后,经纤溶酶水解后所产生的一种特异性降解产物。其水平升高表明体内纤维蛋白血栓形成和继发溶解发生。D-二聚体对深静脉血栓形成和肺栓塞具有较高的阴性预测值和灵敏度^[25]。目前,在临床实践中,他已被广泛地用于疑似静脉血栓栓塞的诊断。有证据表明,D-二聚体阴性可以有效地排除深静脉血栓和肺栓塞^[26,27]。

肝硬化患者在未进行手术时,D-二聚体浓度的增加与PVT的高风险相关联,这可能表明,D-二聚体应该是肝硬化诊断标志物。近年来很多学者^[28,29]发现肝硬化PVT患者血浆D-二聚体水平升高,D-二聚体是PVT形成的危险因素。因其有较高的阴性预测值,故推断D-二聚体水平较低的肝硬化患者PVT形成的可能性较小,可用于中重度肝硬化患者排除PVT^[30]。但是考虑到肝硬化时肝脏清除D-二聚体的功能下降,DIC或者感染或者出血也能导致D-二聚体水平升高等因素,D-二聚体在

表 2 中南大学湘雅二医院14例肝硬化合并PVT患者资料

	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	INR	APTT (s)	AT3 (%)	TT (s)	FIB (g/L)	FDP ($\mu g/mL$)	D-二聚体 ($\mu g/mL$)	门静脉直径 (mm)	脾脏厚度 (mm)
1	167	16.2	1.42	30.2	63.3	16.4	2.42	15.7	4.85	15	52
2	195	14.6	1.14	46.9	96	15.6	4.6	43.25	11.55	NA	NA
3	31	14.5	1.27	33.7	89	18.3	1.68	6.5	1.88	15	70
4	57	18.1	1.51	33.3	NA	NA	1.51	NA	24.76	10	72
5	77	15.3	1.21	39.6	NA	NA	NA	NA	NA	12.9	42
6	159	14.9	1.17	42.7	90	15.4	3.15	3.3	1.31	14	32
7	74	16.1	1.29	52.2	43	18.1	2.44	16.8	5.88	10	45
8	86	17.7	1.46	52.6	NA	16.8	NA	NA	1.73	15.3	65
9	81	15.4	1.22	52.8	50	17	1.84	2.7	1.18	14	65
10	42	47.2	5.22	125.7	NA	22.1	0.77	NA	3.63	11	60
11	89	18.3	1.54	57.4	58	17.4	3.18	25.2	5.78	13	46
12	33	15.2	1.25	53.7	59.7	17.3	1.08	NA	1.35	NA	NA
12	70	15.2	1.2	40.7	87	16	2.64	9.3	3.39	15	43
14	22	19.4	1.65	44.9	58	16.8	1.47	5.1	1.79	13	64
中位数	75.5	15.8	1.28	45.9	61.5	16.9	2.13	9.3	3.39	13.5	56

NA: 未测. PVT: 门静脉血栓; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; FDP: 纤维蛋白(原)降解产物.

肝硬化患者中的特异性低于普通人群^[31].

3.4 门静脉直径与门静脉血流速度 肝硬化患者失代偿期存在门脉高压, 门静脉系统向肝血流受阻, 血管直径变宽, 变化的先后次序为门静脉、脾静脉和肠系膜上静脉. 刘元水等^[32]的研究表明, 肝硬化导致的门静脉高压与门静脉直径正相关. 朱为群等^[33]的研究也表明门静脉直径与门静脉压有良好正相关, 门静脉直径是评价门脉高压的敏感指标. 门静脉直径增宽后, 门静脉血流迟缓、瘀滞、涡流形成, 血流缓慢后易形成血栓. 随着病情的进展, 门静脉阻力和侧支循环的增加, 门静脉血流速度较前降低, 有可能出现逆向血流. 门静脉高压导致门静脉血流动力学变化, 血流量有一个增多、瘀滞、减少到逆向的变化过程^[34]. 血流动力学的变化使门静脉内膜受损, 胶原暴露, 启动凝血机制, 促进血栓形成. PVT形成后, 特别是血栓位于门静脉主干, 门静脉相对狭窄, 血流瘀滞导致门静脉压力进一步升高, 门静脉主干直径相应增宽, PVT易形成, 而PVT形成后又加重门静脉压力, 并形成恶性循环.

Zocco等^[23]进行的一项前瞻性观察性研究中, 门静脉血流速度 $<15\text{ cm/s}$ 的肝硬化患者PVT发生率比对照组高($OR = 44.9$, $95\%CI: 5.3-382.7$, $P < 0.001$), 因此认为门静脉血流速度

降低是与PVT形成风险相关的唯一独立变量. Maruyama等^[35]的研究也指出, 对于病毒性肝硬化, 侧支血管的发展减少了门静脉主干的血流速度, 是PVT发生的重要预测因素. 门静脉血流速度 $<15\text{ cm/s}$ 被认为是PVT的独立危险因素. 然而, Chen等^[10]的研究发现, 肝硬化无PVT和有PVT的两组患者中, 其门静脉血流速度均 $>15\text{ cm/s}$, 两组的门静脉血流速度无明显统计学差异. 因此认为, 假如发生的唯一改变是门静脉血流速度, PVT可能不会发生.

3.5 脾脏厚度 脾脏肿大与门静脉高压症有关, 脾脏肿大越明显, 就越加剧门静脉高压症. 此外, 由于门静脉高压症加剧导致PVT进展过程中, 所得风险增加. 因此, 脾脏增厚可能有助于PVT的形成. 脾脏厚度反映门静脉高压状态, 有证据支持其与肝硬化患者PVT发生独立相关^[36], 与本文研究结果一致.

本Meta分析共纳入符合标准的队列或病例对照研究9项. 所有纳入研究的NOS评分均 ≥ 6 分, 文献质量较好. 中南大学湘雅二医院肝硬化合并PVT符合纳入及排除标准的患者仅14例, 14例患者D-二聚体、门静脉内径、脾脏厚度的中位数均高于正常值, 与Meta分析结果一致.

总之, D-二聚体、门静脉宽度、门静脉血

流速度、脾脏厚度是肝硬化PVT形成的危险因素, D-二聚体越高、门静脉直径越大, 门静脉血流速度越慢、脾脏厚度越厚, PVT形成的风险越高。临床工作中, 当发现肝硬化患者D-二聚体增高、门静脉直径增大, 门静脉血流速度减慢、脾脏厚度增加时, 应告知患者定期随访的必要性, 可行腹部门脉血管彩超、腹部CT门脉血管成像或血管造影, 早期发现PTV形成, 并进行早期治疗, 改善患者的预后。

4 参考文献

- Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306 [PMID: 23314804 DOI: 10.1007/s11894-012-0306-0]
- Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarrina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 1465-1476 [PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x]
- Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, Lanza AG, Lampasi F. Splanchic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1381-1385 [PMID: 23114742 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4]
- Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145-1153 [PMID: 23128996 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53]
- Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 11-13 [PMID: 25511529 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.218]
- 李雅萍. 血浆D-二聚体和蛋白S检测在肝硬化疾病门静脉血栓形成中的应用. *浙江临床医学* 2015; 17: 1334-1335
- Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 585-592 [PMID: 25769098 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000325]
- 张莉, 王龙, 杨根妹. 肝硬化门静脉血栓形成的相关危险因素分析. *中华消化杂志* 2014; 34: 100-104
- Chen H, Trilok G, Wang F, Qi X, Xiao J, Yang C. A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients - clinical characteristics & amp; risk factors. *Indian J Med Res* 2014; 139: 260-266 [PMID: 24718401]
- 田颖, 陈文明, 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的多因素分析. *中国医师进修杂志* 2012; 35: 21-24
- Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 116-121 [PMID: 19686413 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05921.x]
- 杨宁, 张冬磊. 肝硬化门静脉血栓形成患者凝血和纤溶系统变化的临床研究. *中国医师进修杂志* 2009; 32: 11-13
- 郑盛, 严晓会, 刘海, 王玉波. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素的Logistic回归分析. *肝脏* 2009; 14: 446-448
- 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3106-3109
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]
- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, Boiculese L, Singeap AM, Trifan A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 288-292 [PMID: 25253363 DOI: 10.4103/1319-3767.141687]
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]
- Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 480842 [PMID: 25810714 DOI: 10.1155/2015/480842]
- Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Maehara Y. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Ann Surg* 2010; 251: 76-83 [PMID: 19864937 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bdf8ad]
- 邹俊, 李学明, 陈海鸣. 门静脉高压症脾切除贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的相关因素分析. *实用医学杂志* 2013; 29: 581-583
- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]
- Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, Rodriguez K, Gavasso S, Woodhams B, Simioni P. Factor VIIa-antithrombin complexes in patients with non-neoplastic portal vein thrombosis with and without cirrhosis. *Int J Lab Hematol* 2013; 35:

- 101-105 [PMID: 22958499 DOI: 10.1111/ijlh.12003]
- 25 Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304 [PMID: 17155963 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x]
- 26 Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821 [PMID: 15383452 DOI: 10.1136/bmj.38226.719803.EB]
- 27 van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179 [PMID: 16403929 DOI: 10.1001/jama.295.2.172]
- 28 郭银燕. D-二聚体在诊断肝硬化门静脉血栓形成中的应用价值. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 304-305
- 29 Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 664-672 [PMID: 23637275 DOI: 10.1177/0300060513483413]
- 30 Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, Attili A, Violi F. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 238-243 [PMID: 16194685 DOI: 10.1016/j.lab.2005.06.003]
- 31 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60081-8]
- 32 刘元水, 李荔, 于振海, 刘倩, 李志强, 王义国, 张钦. 门静脉高压患者门静脉压力与血流动力学的相关性研究. *中华肝脏病杂志* 2002; 10: 135-138
- 33 朱为群, 张辉, 尹焱标, 冼建中, 李玉娥, 邝伟明, 张舒眉. 肝硬化门静脉高压症患者门静脉最大血流速度、平均血流速度和门静脉直径与自由门静脉压力相关性的研究. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 54-55
- 34 Kawasaki T, Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Tamada T, Kimura T, Yamashita Y, Ono S, Uchino H. Analysis of hepatofugal flow in portal venous system using ultrasonic Doppler duplex system. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 937-941 [PMID: 2667338]
- 35 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 568-574 [PMID: 23381015 DOI: 10.1038/ajg.2012.452]
- 36 Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119 [PMID: 16610067 DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势

肖颖馥, 赵玲, 张锦明, 曾慧妍

背景资料

近年来, 肥胖发病率逐年增高, 研究显示痰湿体质是肥胖亚型存在的内在因素, 痰湿体质与肥胖关系研究逐渐成为人们关注的热点。但关于该领域的发展历史、研究热点及发展趋势的研究尚未见报道。

肖颖馥, 广州中医药大学 广东省广州市 510000

赵玲, 张锦明, 曾慧妍, 广东省中医院内分泌科 广东省广州市 510000

肖颖馥, 在读硕士, 主要从事内分泌及代谢性疾病的防治研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503530。

作者贡献分布: 此课题由曾慧妍设计; 研究过程由肖颖馥、张锦明及曾慧妍操作完成; 研究使用分析工具由赵玲与曾慧妍提供; 数据分析由肖颖馥与曾慧妍完成; 本论文写作由肖颖馥与曾慧妍完成。

通讯作者: 曾慧妍, 副主任医师, 510000, 广东省广州市越秀区二沙岛大通路261号, 广东省中医院内分泌科。
13924011881@126.com
电话: 020-87351238-63522

收稿日期: 2016-11-07
修回日期: 2016-11-21
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution

Ying-Fu Xiao, Ling Zhao, Jin-Ming Zhang, Hui-Yan Zeng

Ying-Fu Xiao, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Ling Zhao, Jin-Ming Zhang, Hui-Yan Zeng, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81503530.

Correspondence to: Hui-Yan Zeng, Associate Chief

Physician, Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 261 Datong Road, Ersha Island, Yuexiu District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. 13924011881@126.com

Received: 2016-11-07
Revised: 2016-11-21
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-01-28

Abstract AIM

To analyze the current situation, trends, hotspots, and evolution on the research of the relationship between obesity and phlegm-damp constitution by using visualized methods on related papers.

METHODS

Based on the original data of CNKI articles, this study analyzed the papers related to obesity and phlegm-damp constitution. The Cite Space V was used to depict and compare authors, research institutions and keywords. Visualized methods in CNKI website were adopted to analyze citations. All results were described with visualized graphs.

RESULTS

A total of 40 researchers were identified to conduct obesity and phlegm-damp constitution research. There were three key research teams, in which Qi Wang, Ling-Ru Li, Ji Wang, Lu-Yu Zheng, and Ling-Ling Yang were key authors. The four main research institutions were Beijing University of Chinese Medicine, Guangzhou University of

同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科; 王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院; 吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, and Shandong University of Chinese Medicine. The four institutions account for 46.97% (62/132) of the total. The main research trends involved correlation study, constitution classification, clinical trials, and epigenetics. Constitution classification and gene expression were the main research hotspots in recent years.

CONCLUSION

By using visualized methods, this study analysed the current achievements, future trends, hotspots, and future research direction on the relationships between obesity and phlegm-damp constitution.

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

Key Words: Obesity; Phlegm-damp constitution; CNKI; CiteSpace; Visualization

Xiao YF, Zhao L, Zhang JM, Zeng HY. Visualization analysis of research hotspots and trends on relationship between obesity and phlegm-damp constitution. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 252-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/252.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.252>

摘要

目的

本文旨在对相关文献及研究进行可视化分析, 研究痰湿体质与肥胖关系的研究热点、进展及演化脉络。

方法

本研究以CNKI为来源数据库, 检索同时与痰湿体质及肥胖相关的文献, 运用Cite Space V进行作者、机构和关键词的共现分析和可视化表达。同时应用新版KNS6.6计量可视化分析功能, 定量地分析文献特征。

结果

通过可视化分析, 研究发现痰湿体质与肥胖关系研究的主要研究人员40人和3个稳定的研究团队, 该研究领域的重要学者有王琦、李玲孺、王济、郑璐玉、杨玲玲等; 北京中医药大学为主要研究机构, 其次为广州中医药大学、中国中医科学院、山东中医药大学, 以上4家单位的总出现频次62次, 占总数(132次)的46.97%, 是痰湿体质与肥胖关系研究的主要阵地; 主要研究方向有肥胖痰湿体质相关性研究、体质分类、临床试验研

究、表观遗传等。近年来受到关注较多的研究热点是体质分类及基因表达。

结论

通过可视化分析痰湿体质与肥胖关系研究的相关文献, 可快速、直观的了解该领域的发展历史、主要研究方向、学科前沿热点演进过程, 并对该领域的发展趋势做出预测。

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

关键词: 肥胖; 痰湿体质; CNKI; CiteSpace; 可视化

核心提要: 本文借助CNKI平台检索相关的文献, 应用新版KNS6.6计量可视化分析功能, 定量地分析文献特征; 同时运用Cite Space V进行可视化表达。通过分析, 发现痰湿体质与肥胖关系研究的主要研究人员、研究团队、研究方向及近年来的关注热点。

肖颖馥, 赵玲, 张锦明, 曾慧妍. 基于CNKI及可视化方法探讨痰湿体质与肥胖关系的研究热点及发展趋势. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 252-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/252.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.252>

0 引言

随着经济的发展, 人们生活水平的提高及生活方式的改变, 肥胖发病率逐年增高, 研究^[1-3]显示肥胖是高血压病、糖尿病、冠心病、痛风等的危险因素, 痰湿体质是肥胖亚型存在的内在因素, 影响胰岛素抵抗程度的独立因素^[4]。痰湿体质与肥胖关系研究逐渐成为人们关注的热点。痰湿体质是肥胖人群中的主要体质。现代学者^[5]通过大样本的临床流行病学调查发现肥胖与痰湿体质密切相关; 近代的临床研究^[6,7]也表明, 肥胖人常见的各种病理表现特征和表现类型, 大多以痰湿型体质为病理基础。与其他体质相比, 其更具炎症紊乱及过敏的倾向^[8,9]。肥胖与痰湿体质之间关系研究日益增多, 但关于该领域的发展历史、研究热点及发展趋势的研究尚未见报道。本研究拟通过可视化分析软件Cite Space V及CNKI网站中新版KNS6.6计量可视化分析功能对1985-01-01/2016-10-01之间肥胖和痰湿体质关系的文献进行系统的可视化分析, 探析痰湿体质与肥胖研究领域的知识基础来源和研究热

■ 研究前沿

本研究旨在探析痰湿体质与肥胖关系研究领域的知识基础来源和研究热点, 为今后深入开展相关问题研究奠定基础。

相关报道

研究显示,痰湿体质是肥胖人群中的主要体质。现代学者通过大样本的临床流行病学调查发现肥胖与痰湿体质密切相关;近代的临床研究也表明,肥胖人常见的各种病理表现特征和表现类型,大多以痰湿型体质为病理基础。

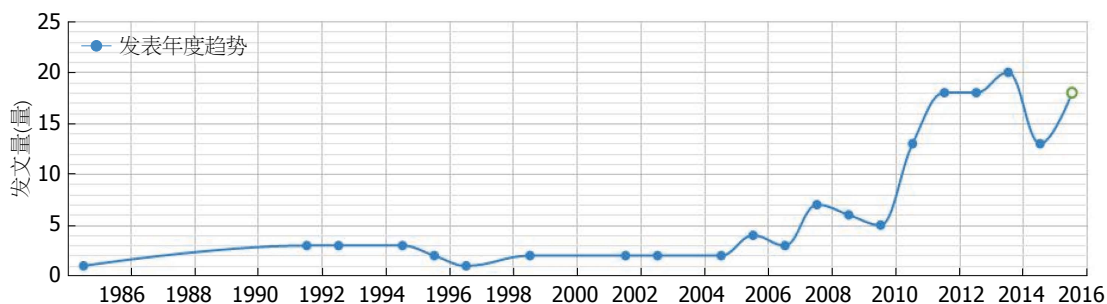


图1 痰湿体质与肥胖关系研究领域的相关文献发表时间分布图。

点,为今后深入开展相关问题研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 本文以CNKI为数据源进行检索,检索策略:主题词为“肥胖”并且“痰湿体质”,搜索从1985-01-01/2016-10-01之间的相关文献,再经人工分析文献内容,剔除重复文献、会议通知、科普宣传、人物专访等1篇,共检索到文献144篇。本文的分析对象为这144篇文献的数据信息,包括题名、时间、作者、关键词、基金、机构、及参考文献等信息。

1.2 方法 本文先应用Cite Space V软件进行肥胖与痰湿体质的研究力量、热点、基础及前沿分析。将最终纳入的144篇文献以Refworks的格式导出,包含题名、作者、关键词、研究机构、发表年份、期刊等,运用Cite Space V对文献数据进行读入和分析,选用系统top N方法,分三次设置节点类型对已有数据进行可视化,节点类型分别选择关键词(Key word)、作者(Author)、机构(Institution)。

由于CNKI导出的文献数据不包含引文信息,因此,本文进一步应用CNKI网站中的新版KNS6.6计量可视化分析功能对检索所得文献进行引文、发展趋势等分析。

2 结果

2.1 各年份文献发表数量与时间相关的文献总数量反映该学科的发展水平。从1985-01-01/2016-10-01之间的发文量逐年增长,表明关于肥胖和痰湿体质及其关系的研究的热度和受重视程度不断上升,2010-2012年间发文量明显增加,为一转折点,其后研究热点一直持续至今,发文量保持较高水平(图1)。

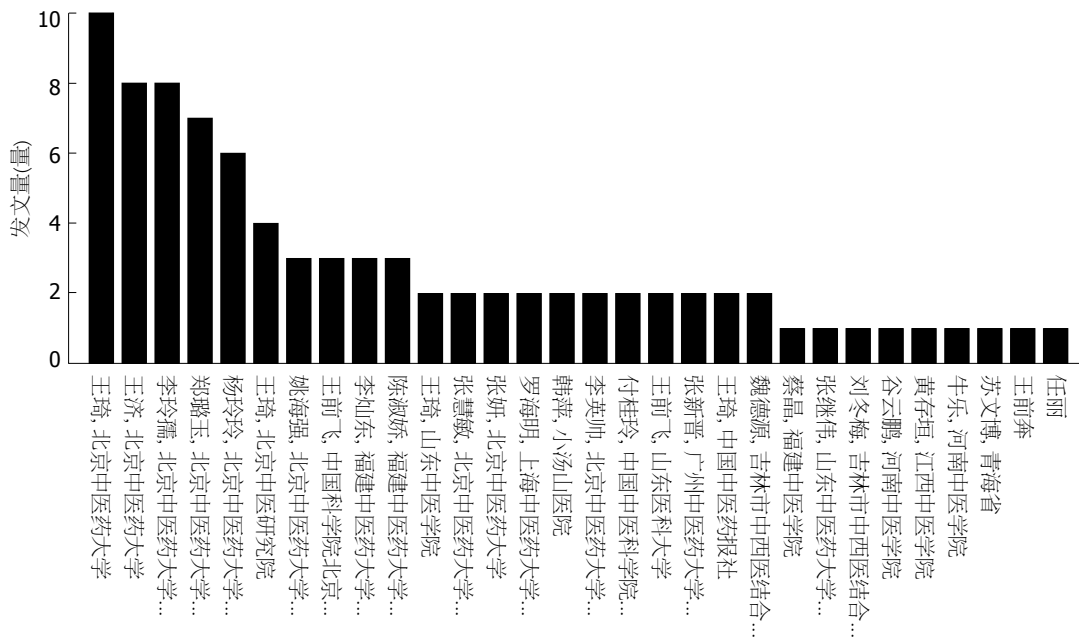
1985-2007年22年期间,年发文量均未超过5篇,年均发文量1.4篇,1985年发文量为1篇,1986-1990无文献发表,说明该事件段关注该

研究学者尚不多;2008-2010年3年间发文量18篇,年平均发文量6篇,说明该时间段关注学者逐渐增多;2011-2012年2年期间,发文量36篇,年发文量进入了一个快速增长时期,年均发文量18篇。从1985年的年发文量的1篇,增长到2012年的年发文量18篇,年平均发文1.4篇增长到12篇,说明该时期肥胖与痰湿关系的研究受到了更多的关注;2013-2016年3年间保持较高的发文量,共69篇,年平均发文23篇,其中2014年发文量最高,共20篇文献。

2.2 肥胖与痰湿体质关系的研究主体分析

2.2.1 发文作者分析:痰湿体质与肥胖关系研究的不断发展,与该学科学者们的努力和推动密切相关。Cite Space V软件绘制的主流学术群体知识图谱,能直观地展示肥胖与痰湿体质研究代表人物;对研究作者进行共现分析,可形成大小不同的多个自然聚类,展示主流学术群体。如表1所示,国内作者如王琦、王济、李玲孺、郑璐玉、杨玲玲是高频发文作者,对肥胖与痰湿体质关系进行了一系列深入研究。如图2-4所示,通过聚类分析,形成3个大小不同的多个自然聚类,表示该领域有多个研究团队,学术团体1,以王琦为代表,研究方向为痰湿体质肥胖人群与代谢综合征、糖尿病、冠心病、肿瘤的相关性及基因表达的研究;学术团体2,以魏德源为代表,研究方向为痰湿体质肥胖患者的干预治疗;学术团体3,以姜彦梅为代表,研究方向为痰湿体质肥胖人群与高血压的关系;核心作者主要集中在3个自然聚类中;同时聚类知识图谱显示各团队内合作比较多,但不同团队间合作较少。

2.2.2 研究机构分析:对纳入研究的研究单位进行整理,发文机构是某大学二级院所及附属医院的,统一归类为某大学;医院内也不再划分详细科室,同一机构不同名称(曾用名称)统一为现用名称,表2列举发文量≥3的研究机构。



创新盘点

本文首次将Cite Space V软件及KNS6.6计量可视化分析功能应用于肥胖与痰湿体质关系研究领域, 对CNKI数据库中近32年相关文献信息进行了可视化分析。

图 2 痰湿体质与肥胖关系研究领域的发文量排名前30的作者分布图。

表 1 痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者发文量统计表 (频数≥3)

序号	作者	频数
1	王琦	19
2	李玲孺	8
3	王济	7
4	郑璐玉	7
5	杨玲玲	6
6	刘艳骄	6
7	王前飞	5
8	李英帅	3
9	姚海强	3
10	李灿东	3
11	陈淑娇	3
12	魏德源	3



图 3 痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者聚类视图。

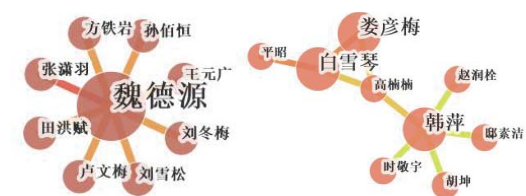


图 4 痰湿体质与肥胖关系研究领域的作者聚类视图。

利用Cite Space V软件绘制研究机构共现图谱(图5), 圆形节点代表研究机构, 节点大小与该机构发文量相关, 成正比关系, 各节点间的连线表示合作发表论文情况。图谱显示, 北京中医药大学为主要研究机构, 其次为广州中医药大学、中国中医科学院、山东中医药大学。图谱连线情况显示各研究机构相对独立, 各机构间合作较少。图6显示, 北京中医药大学为最早研究该领域的机构, 目前仍为主要的研究团体, 山东中医药大学于2002年开始关注该领域, 发文量逐年增加, 广州中医药大学于2005年开始关注该领域的研究, 2013年至今研究发文量为

第一。图7的时区图谱显示, 80-90年代, 相关研究机构数量不多, 进入20世纪研究机构逐渐增多, 尤其是2009年后新增一大批新的研究机构, 如广州中医药大学、上海中医药大学、河南中医学院、黑龙江中医药大学等。

2.3 文献来源分布 对收录肥胖与痰湿体质关系研究的文献来源进行分析显示, 硕博学位论文共计48篇, 期刊来源71篇, 核心期刊16篇。表3-5显示硕博学位论文中广州中医药大学及北京中

应用要点

针对痰湿体质与肥胖关系研究领域的现状, 本研究建议不同的研究团队和机构间需要加强合作, 整合不同机构间的资源, 可进一步向分子生物学层面深入研究, 以期全面了解痰湿体质肥胖人群的病理生理特点, 为中医药防治肥胖症提供新的思路与方法。

表 2 痰湿体质与肥胖关系的研究机构发文量统计表 (频数≥3)

序号	研究机构	发文量(篇)
1	北京中医药大学	30
2	广州中医药大学	19
3	中国中医科学院	7
4	山东中医药大学	6
5	河南中医学院	5
6	福建中医药大学	5
7	黑龙江中医药大学	4
8	吉林市中西医结合医院	3
9	中国科学院	3

表 3 痰湿体质与肥胖关系研究领域的期刊发文量统计表(频数≥2)

序号	期刊名	频数
1	中华中医药杂志	5
2	中国医药导报	4
3	山东中医药大学学报	3
4	中国中医基础医学杂志	3
5	环球中医药	3
6	上海中医杂志	2
7	中医杂志	2
8	中国医药导报	2
9	江苏中医药	2
10	中华中医药学刊	2

表 4 痰湿体质与肥胖关系研究领域的中文核心期刊发文统计表

序号	期刊名	频数
1	中华中医药杂志	5
2	江苏中医	2
3	中医杂志	2
4	辽宁中医杂志	1
5	新中医	1
6	上海中医药杂志	1
7	中华中医药学刊	1
8	云南中医中药杂志	1
9	中国中医基础医学杂志	1
10	中国中西医结合杂志	1

医药大学为主要授予单位。期刊来源中, 中华中医药杂志在肥胖与痰湿体质关系研究领域的发文量最多, 其次是中国医药导报、山东中医药大学学报、中国中医基础医学杂志、环球中医药等。从期刊的影响因子看, 发文量前10位的期刊中华中医药杂志影响因子最高。

表 5 痰湿体质与肥胖关系研究领域的学位论文单位统计表

序号	学位单位	频数
1	广州中医药大学	17
2	北京中医药大学	16
3	山东中医药大学	3
4	河南中医学院	3
5	中国中医科学院	2
6	福建中医药大学	2
7	南京中医药大学	1
8	湖北中医药大学	1
9	长春中医药大学	1
10	黑龙江中医药大学	1
11	云南中医学院	1

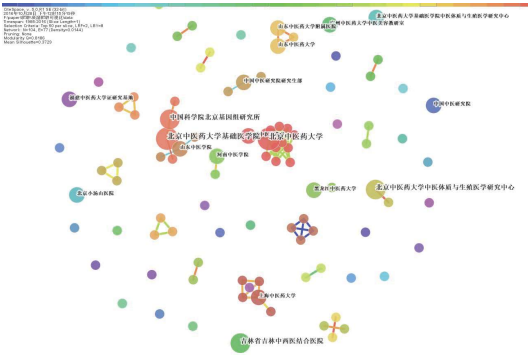


图 5 痰湿体质与肥胖关系的研究机构聚类图。

2.4 研究受资助情况 对肥胖与痰湿体质关系研究主要基金资助情况分析, 发现国家自然科学基金资助项目最多, 其他还包括国家重点基础研究发展计划(973计划)、河南省教委自然科学基金、山东省科委基金、上海市重点学科建设基金、山东省自然科学基金、山东省中医药管理局基金、广东省中医院管理局基金, 如表6所示。从图8中可以看出, 国家自然科学基金在肥胖与痰湿体质关系研究有较大的比例, 说明我国对肥胖与痰湿体质关系研究一直保持持续性的关注。

2.5 关键词及研究热点分析 关键词对文献内容高度概括, 反映文章主要内容及核心主题, 频次高的关键词常被用来反映研究领域的热点问题。将CNKI提取的关键词, 用Cites Space V构建关键词共现网络图谱, 进行可视化分析, 可反映痰湿体质与肥胖关系的各时期主要研究方向、发展趋势、研究热点及前沿。为使统计更具代表性, 我们对纳入研究文献中含义相同的关键词进行了规范, 如将“痰湿体质”与

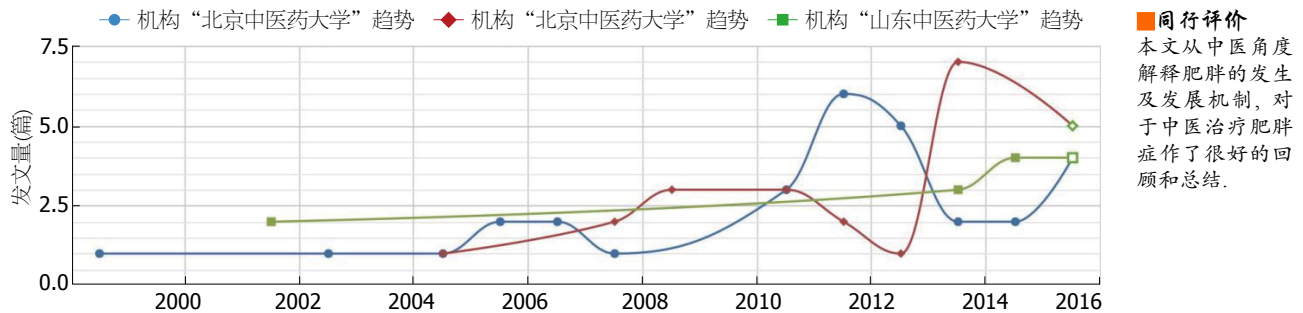


图6 痰湿体质与肥胖关系排名前3的研究机构在该领域的发文趋势。

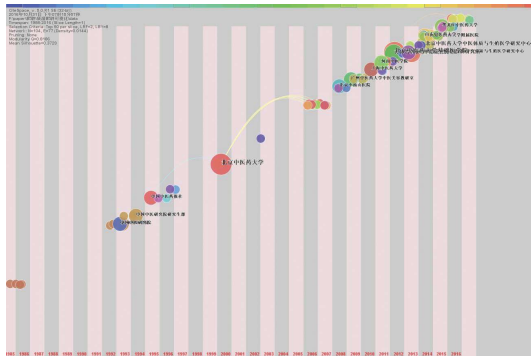


图7 痰湿体质与肥胖关系的研究机构时区共线图。

表6 痰湿体质与肥胖关系研究领域的基金来源统计表

序号	基金名称	资助频数
1	国家自然科学基金	13
2	国家重点基础研究发展计划(973计划)	6
3	河南省教委自然科学基金	2
4	山东省科委基金	1
5	上海市重点学科建设基金	1
6	山东省自然科学基金	1
7	山东省中医药管理局基金	1
8	广东省中医院管理局基金	1
9	河南省科技攻关计划基金	1

“痰湿质”合并为“痰湿体质”，将“中医体质”与“中医体质类型”统一合并为“中医体质”等。

对肥胖与痰湿体质关系研究的相关文献中的主要关键词可视化，出现频次 ≥ 3 的关键词有19个。中心性较强的关键词有痰湿体质、中医体质、代谢综合征、胰岛素抵抗、多囊卵巢综合征、高尿酸血症、基因表达(表7, 图9)。进一步将关键词聚类，不同聚类用不同颜色及形状体现，发现国内中医药治疗痰湿体质与肥胖关系文献关键词共现网络共形成12个聚类，分

别是：肌肉松弛、血瘀证、临床基础、舌红少苔、脾虚痰湿、脂代谢、营养素摄入、中医体质类型、代谢综合征、从脾论治、喜食肥甘、耳穴治疗(图10)。

关键词时区图显示，从1985-2016年的各项研究着力于痰湿体质、中医体质与胰岛素抵抗、基因表达、代谢综合征、多囊卵巢综合征、高尿酸血症的关系分析，并且引入了中医体质量表的概念，覆盖范围尚设计到症状学及相应治疗。以时区划分，80、90年代进行的是痰湿体质、中医体质及其相关性的研究，进入20世纪开始了关于胰岛素抵抗、代谢综合征、多囊卵巢综合征、基因表达的研究，近几年新兴的是关于体质分类、营养学、表观遗传特点的研究(图11)。

2.6 共被引文献分析 高频引文文献反映肥胖与痰湿体质关系研究领域的知识基础，通过文献共被引网络图谱，对文献被引频次进行排序，了解该学科经典文献，探索该研究领域演进过程中的重要变化。本文将被引频数大于100的文献进行统计，共得15篇，如表8所示。高频被引文献中最初始于1993年采用横断面调查研究^[10-12]，经统计学处理，提出肥胖痰湿体质与糖尿病、冠心病、脑中风相关的观点。2002-2007年，中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会、中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组、中华医学会糖尿病学会分会代谢综合征研究协作组分别于中国成人血脂异常防治指南，我国成人体质量指数和腰围对我国成人体质量指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值：适宜体质量指数和腰围切点研究，中华医学会糖尿病学会关于代谢综合征的建议^[13-15]，阐述肥胖是高脂血症的危险因素，引起机体的代谢紊乱及改善肥胖的重要性。2005年王琦率先提出中医体质类型概念^[16]，阐

同行评价

本文从中医角度解释肥胖的发生及发展机制，对于中医治疗肥胖症作了很好的回顾和总结。

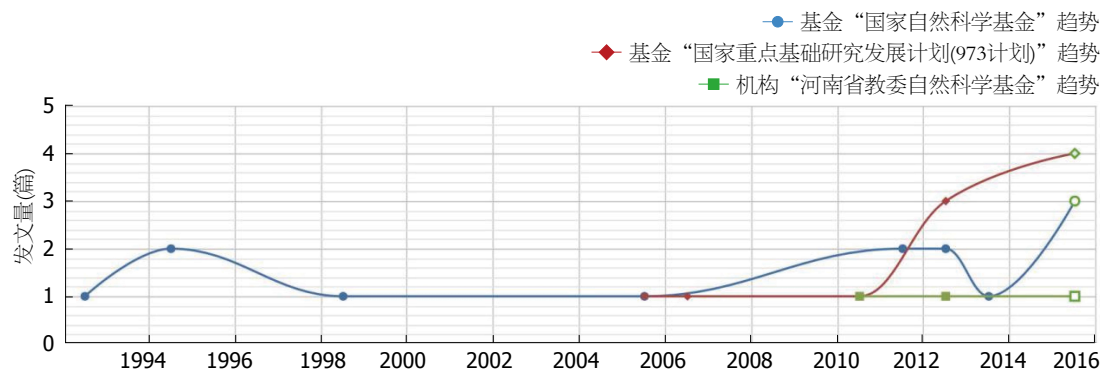


图 8 痰湿体质与肥胖关系研究领域排名前3的基金资助趋势图.



图 9 肥胖与痰湿体质关系研究领域的核心关键词.



图 10 肥胖与痰湿体质关系研究的核心关键词聚类图.

表 7 肥胖与痰湿体质关系研究领域的相关文献关键词(频数 ≥ 3)

序号	关键词	频数
1	痰湿体质	66
2	中医体质	37
3	肥胖	16
4	多囊卵巢综合征	15
5	代谢综合征	13
6	相关性	11
7	健脾利湿	9
8	胰岛素抵抗	7
9	危险因素	7
10	高尿酸血症	6
11	临床观察	5
12	基因表达	5
13	中医体质量表	4
14	气虚证	4
15	喜食肥甘	4
16	理论研究	3
17	流行病学调查	3
18	糖尿病	3
19	气血津液	3

述痰湿体质患者体型多肥胖的观点. 2006年王琦等^[17]提出中医体质量表概念, 总结痰湿质患

者多黏滞重浊的体质状态, 主要症状有胸闷、身重、口黏等, 为痰湿体质的研究提供了量化工具. 2010年在我国9省市18805例大样本量中, 采用Logistics回归分析方法, 总结体质特点, 其中超重和肥胖者痰湿质分别高达为10.11%和18.72%, 远远高于体质质量正常者的5.01%, 不具性别差异, 为调整痰湿体质、防治肥胖进一步提供依据(表8, 图12).

3 讨论

通过可视化分析, 发现肥胖与痰湿体质关系一直是中医药防治肥胖研究的重点和热点, 通过对近32年来的痰湿体质与肥胖关系的文献的分析, 了解到该领域的核心学术团体、经典文献、研究热点和研究前沿的动态演进过程, 探索该领域的发展形势. 本研究发现在1985-2016年这32年间, 我国围绕痰湿体质与肥胖关系研究领域的研究和探索取得了重要进展, 从横断面人群疾病调查到个体体质相关性的提出, 再到目前基因水平的探索, 完成了里程碑式发展. 痰湿体质与肥胖关系研究领域经过多年的发展, 研究热点不断迁移, 学科领域也不断扩展. 痰湿体质与肥胖关系研究热点

表 8 肥胖与痰湿体质关系研究领域被引频次>100文献统计表

序号	题名	作者	被引次数	发表年份
1	中国成人血脂异常防治指南	中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会	4820	2007
2	我国成人体质量指数和腰围对我国成人体质量指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体质量指数和腰围切点研究	中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组	3129	2002
3	中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议	中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组	2130	2004
4	9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据	王琦	1449	2005
5	中医体质量表的初步编制	王琦	423	2006
6	中医体质学说研究现状与展望	王琦	404	2002
7	中医痰湿体质的判定标准研究	王琦	160	2006
8	中医体质类型与高血压的相关性研究	朱燕波	196	2010
9	我国成人适宜体质量指数切点的前瞻性研究	中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组	153	2002
10	高血压病的中西医结合临床诊治的思路与方法	邓旭光	152	2000
11	肥胖人痰湿体质与糖尿病相关性研究	刘艳骄	129	1993
12	肥胖人痰湿体质与脑中风的相关性研究	刘艳骄	127	1996
13	肥胖人痰湿型体质与冠心病相关性研究	王琦	121	1995
14	轻健胶囊改善单纯性肥胖痰湿体质疗效观察	钱彦方	115	1993
15	18805例中国成年人中医体质类型与超重和肥胖关系的logistics回归分析	朱燕波	112	2010

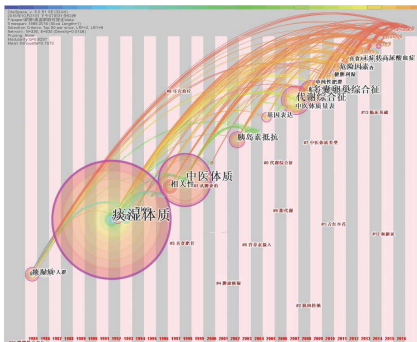


图 11 肥胖与痰湿体质关系研究的关键词时区图谱

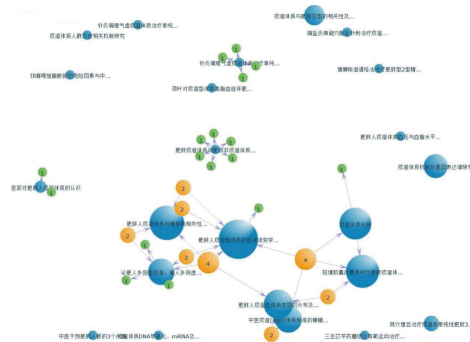


图 12 肥胖与痰湿体质关系研究领域引文共现图

主要有: 痰湿体质、中医体质及其相关性、胰岛素抵抗、代谢综合征、多囊卵巢综合征、基因表达、危险因素、流行病学调查、高尿酸血症等。通过对热点关键词出现的时区分析, 找到了该领域的学者近年来的一些研究方向, 如体质分类、营养学、表观遗传特点等。据此, 可以预测痰湿体质肥胖的分子基因学研究、中医体质干预可能成为该领域未来的发展趋势及研究热点。

痰湿体质与肥胖关系研究中不同分支领域的衍生和发展, 与本学科的优秀科学家们的推动密不可分。对纳入共现图谱40位学者研究发现, 出现频次 ≥ 3 的作者占据了全部作者的

30%, 形成了稳定的高产作者群, 其中出现频次最高者为王琦, 19次。在研究力量分布方面, 纳入此次分析的研究机构主要为各中医药大学及其附属研究机构和附属医院。其中出现频次 ≥ 6 的共有4家, 分别为北京中医药大学、广州中医药大学、中国中医科学院和山东中医药大学。北京中医药大学、广州中医药大学为最主要的研究力量, 出现频次分别为30和19, 分别占总数的20.83%和13.19%。在研究团队方面, 主要有王琦、魏德源、姜彦梅3大团队, 其他均为散在个体学者, 尚未形成团队。以王琦教授为代表的团队对推动痰湿与肥胖关系的研究作出了深入研究, 涉及的主要研究方向包

括: 肥胖痰湿体质与肿瘤、冠心病、代谢综合征、糖尿病及脑卒中的关系研究, 肥胖痰湿体质患者的血液流变学研究及基因表达研究等。其次为魏德源团队, 研究方向为痰湿体质肥胖患者的干预治疗; 排名第三的姜彦梅团队, 研究方向主要集中在痰湿体质肥胖人群与高血压的关系; 核心作者主要集中在这3大研究团队中, 团队内合作比较多, 但不同团队间合作较少。科研基金资助方面, 以国家自然科学基金为主, 同时各省自然科学基金及中医药管理局项目均有资助, 并呈逐年上升趋势。

本文首次将Cite Space V软件及KNS6.6计量可视化分析功能应用于肥胖与痰湿体质关系研究领域, 对CNKI数据库中近32年相关文献信息进行了可视化分析。通过分析了解到该领域的知识基础来源、研究热点及发展趋势, 使科研学者能快速把握肥胖与痰湿体质关系研究的发展脉络。针对痰湿体质与肥胖关系研究领域的现状, 我们建议不同的研究团队和机构间需要加强合作, 整合不同机构间的资源。目前该领域研究多集中在临床观察及临床基础方面, 可进一步向分子生物学层面深入研究, 以期全面了解痰湿体质肥胖人群的病理生理特点, 为中医药防治肥胖症提供新的思路与方法。

4 参考文献

- 1 潘怡, 江国虹, 常改, 李静. 超重及肥胖的现状调查. 现代预防医学 2010; 37: 1690-1691
- 2 蔡海荣, 赵帅, 黄永莲, 黄炬明, 陈伯钧. 岭南地区中老年人群痰湿质、气虚质、平和质与心血管病危险因素关系分析. 中国中医基础医学杂志 2016; 22: 1360-1362
- 3 陈淑娇, 李灿东. 男性无症状高尿酸血症和痛风病患者中医体质类型分布及与肥胖关系比较研究. 中华中医药杂志 2013; 28: 3174-3177
- 4 李玲孺. 痰湿体质与肥胖亚型的相关性及其易发代谢综合征的氧化应激机制研究. 北京: 北京中医药大学, 2012
- 5 朱燕波, 王琦, 吴承玉, 庞国明, 赵健雄, 沈世林, 夏仲元, 闫雪. 18805例中国成年人中医体质类型与超重和肥胖关系的logistic回归分析. 中西医结合学报 2010; 8: 1023-1027
- 6 林培挺. 针灸调理气虚痰湿体质治疗单纯性肥胖的临床研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
- 7 俞若熙, 李英帅, 王琦. 中医干预肥胖人群的3个问题. 中华中医药杂志 2016; 31: 3901-3903
- 8 郑璐玉, 杨玲玲, 李玲孺, 井慧如, 王济, 王前飞, 王琦. 液相芯片技术检测痰湿体质人群TNF- α 、IL-6、CRP及MCP-1的表达研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 920-923
- 9 孙淑娴, 王济, 闫佳钰, 杨菲, 包蕾. 痰湿体质与过敏体质的关联性探讨. 中华中医药学刊 2016; 34: 813-815
- 10 刘艳骄, 王琦. 肥胖人痰湿体质与糖尿病相关性研究. 山东中医学院学报 1993; 17: 34-39
- 11 刘艳骄. 肥胖人痰湿体质与脑中风的相关性研究. 河北中医学院学报 1996; 11: 13-17
- 12 王琦, 骆斌. 肥胖人痰湿型体质与冠心病相关性研究. 江苏中医 1994; 16: 42-44
- 13 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管杂志 2007; 35: 390-406
- 14 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点研究. 中华流行病学杂志 2002; 23: 5-10
- 15 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. 中国糖尿病杂志 2004; 12: 156-161
- 16 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 28: 1-7
- 17 王琦, 朱燕波, 薛禾生, 李稍. 中医体质量表的初步编制. 中国临床康复 2006; 10: 12-14

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉, 北华大学附属医院消化科 吉林省吉林市 132000

段金雨, 医师, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊治。

作者贡献分布: 论文写作由段金雨完成; 文献检索、资料筛选及整理由段金雨、刘春雷及贾宝洋完成; 关晓辉负责指导与审核。

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132000, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科。739613928@qq.com

收稿日期: 2016-10-19

修回日期: 2016-11-03

接受日期: 2016-11-21

在线出版日期: 2017-01-28

Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer

Jin-Yu Duan, Chun-Lei Liu, Bao-Yang Jia, Xiao-Hui Guan

Jin-Yu Duan, Chun-Lei Liu, Bao-Yang Jia, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132000, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132000, Jilin Province, China. 739613928@qq.com

Received: 2016-10-19

Revised: 2016-11-03

Accepted: 2016-11-21

Published online: 2017-01-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its morbidity and mortality have a rising trend in China. The continuous improvement of surgery and

adjuvant therapy for colorectal cancer has improved the overall prognosis, but 40%-50% of patients undergoing radical resection still die of tumor recurrence and metastasis, especially lymph node metastasis. Lymph node metastasis results from lymph node micrometastasis. Therefore, the prediction and diagnosis of lymph node micrometastasis have very important significance in the prognosis evaluation and treatment of colorectal cancer patients. With the development of molecular biological technology, especially the reverse transcriptase polymerase chain reaction technology, the detection of lymph node micrometastasis has become a hot research topic.

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

Key Words: Colorectal cancer; Lymph node micrometastasis; Research progress; RT-PCR

Duan JY, Liu CL, Jia BY, Guan XH. Progress in detection of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.261>

摘要

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其在我国的发病率和死亡率有逐年上升的趋势。随着大肠癌根治术及辅助治疗手段的不断改进, 总体预后有一定改善, 但接受根治术的患者5年内仍有20%-40%死于肿瘤的复发及转移, 尤其是淋巴结转移。淋巴结转移是以淋巴结微转移为基础的。因此, 预测和诊断淋巴结微转移对患者的预后和治疗具有十分重要的意义。随着分子生物技术的发展, 尤其是

背景资料

大肠癌是严重危害全世界人类健康的恶性肿瘤之一, 在我国发病率及死亡率呈逐年上升趋势, 尽管外科手术方式不断改进, 仍有20%-40%的大肠癌患者5年内死于复发及转移, 淋巴结微转移发挥重要作用。淋巴结微转移的检测已成为研究热点。

同行评议者

许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所; 臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

■ 研发前沿

近年来, 大肠癌淋巴结微转移的研究越来越热, 随着分子生物学技术尤其是逆转录多聚酶链反应的成熟及完善, 使得淋巴结微转移的检测成为可能。

逆转录多聚酶链反应技术的成熟, 使淋巴结微转移的检测已成为目前研究的热点。

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

关键词: 大肠癌; 淋巴结微转移; 研究进展; 逆转录多聚酶链反应

核心提要: 淋巴结微转移是影响大肠癌患者术后复发和转移的重要因素, 本文从淋巴结微转移的肿瘤标志物、检测途径和检测方法等方面进行阐述, 为大肠癌患者设计更为切实可行的治疗方案提供理论依据。

段金雨, 刘春雷, 贾宝洋, 关晓辉. 大肠癌淋巴结微转移检测的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.261>

0 引言

大肠癌是消化系统疾病中发病率第3、死亡率第5的恶性肿瘤^[1,2], 尽管目前大部分患者可在早期发现并行手术治疗, 据不完全统计, 行根治术后的结肠癌患者5年内仍有约20%-40%出现复发及转移, 淋巴结转移在其中发挥重要作用, 而这些患者在术前及术后的检查中均未发现显性转移, 这就说明可能已经存在淋巴结微转移^[3], 且有发展成显性转移的倾向. 因此, 早期发现淋巴结微转移, 不但可以帮助临床医生决定肿瘤分期、选择治疗方案, 还直接影响患者的预后^[4,5].

1 微转移的概念

自肿瘤细胞被Asworth在1868年从周围静脉血中发现以来, “肿瘤微转移”这个观点就得到越来越多的关注. 随着对肿瘤的逐渐了解, 将其概念标准化为“非血液系统的恶性肿瘤在发生发展过程中转移并存活于血液、淋巴系统、骨髓、肝、肺等组织中的直径<2 mm的微小细胞灶, 他既可以是单个细胞, 还可以是独立的细胞灶, 其特点是无特殊血供, 无临床表现, 具有逃脱免疫监视、侵犯血管, 能发展成为显性病灶, 常规检查方法如普通病理检查、CT、MRI、单抗放射显影技术等均很难发现”^[6-8].

2 淋巴结微转移的肿瘤标志物

肿瘤标志物, 是指可以在肿瘤患者体液、组

织及分泌物中发现并可检测到的一类物质, 他可由肿瘤细胞产生或肿瘤对宿主刺激产生, 其在诊断肿瘤存在、复发和转移中发挥重大的作用。

2.1 癌胚抗原 癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)是一种由胎儿内胚层衍生而来的糖蛋白, 主要存在于消化系统中, 在成人肿瘤组织及体液中可检测到其存在, 诊断大肠癌的灵敏度及特异度分别为67.2%、80.4%, 故其在大肠癌的诊断、转移、复发及预后中的应用, 已得到国内外学者的认同^[9,10].

大量研究发现, CEA与大肠癌的淋巴结微转移关系密切, 并且在淋巴结微转移组的表达与无转移组相比明显增高. 欧阳亮等^[11]通过研究证实肿瘤细胞的转移能力随着CEA表达的增强而增强. 秦海春等^[12]通过对231枚大肠癌淋巴结分别行常规病理及CEA免疫组织化学检查, 前者有68枚阳性, 而后者有137枚阳性, 在前者诊断阴性的163枚中有69枚组织中阳性. 于游等^[13]通过免疫组织化学法检测了509枚经常规病理呈现阴性的淋巴结, 有47枚组织有CEA阳性表达, 出现的微转移. 因而CEA对大肠癌微转移的检查逐渐受到重视.

2.2 细胞角蛋白20 细胞角蛋白20(cytokeratin20, CK20)是细胞角蛋白家族中的一员^[14,15], 1990年被Moll发现并研究, 在维持上皮细胞的完整性及连续性方面发挥重要作用, 有很高的保守性及组织特异性, 明显表达于几乎全部的大肠癌中, 而在血管、神经及淋巴结中几乎不表达, 而且在其转移扩散到别处时一直保持稳定, 这从理论上证实了CK20可以应用于肿瘤淋巴结微转移的检测^[16-18].

骆成玉等^[19]用逆转录多聚酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)方法研究发现有56.26%的大肠癌患者外周血中可发现CK20表达. 孟兆清^[20]用同样方法研究, 得到结果与之相似. 这表明可以通过检测CK20来检出大肠癌的微转移, 这从临床上证实了CK20可以应用于肿瘤淋巴结微转移的检测.

2.3 黏附分子蛋白 黏附分子蛋白44(adhesion molecule protein 44, CD44)是黏附分子蛋白家族中的一员, 其主要作用于细胞与细胞之间的黏连、细胞与基质之间黏连, 高度表达于上皮细胞和肿瘤细胞. CD44分标准构型CD44s和异

■ 相关报道

于游等对淋巴结微转移在结直肠癌中发挥的重要作用做了总结性、翔实的报道。

构型CD44v, 我们一般所说的CD44是指CD44v, 其作用是使癌细胞和淋巴细胞被激活、增强侵袭能力、增加稳定性, 为转移的癌细胞的生长及转移灶的形成提供生存条件。

Chun等^[21]用RT-PCR技术检测大肠癌患者外周血中的CD44v, 其阳性率为16.67%, 而正常患者外周血中的表达为0%。由此可见, CD44v表达于肿瘤患者的组织或体液中, 可通过检测大肠癌患者外周血及淋巴结中CD44v的表达来反映微转移的情况。

2.4 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一种锌离子依赖的蛋白水解酶, 具有多种生物学功能, 能够降解多种基底膜和细胞外基质成分, 甚至高度保守的蛋白水解酶。其有21种以上蛋白酶, 大量研究表明, MMPs-9与大肠癌的发生、发展、浸润及转移过程中起重要作用, 近年来, 其在促进大肠癌侵袭转移方面的研究越来越深入。主要通过以下几种机制发生转移: (1)降解细胞外基质来促进大肠癌的转移; (2)促进肿瘤新生血管的形成; (3)调节肿瘤细胞生长。

国内外研究^[22,23]显示, 在大肠癌III、IV期大肠癌肿瘤组织中, MMPs-9表达的阳性率显著高于I、II期, 且随着分化程度的增加、淋巴结的转移, 其表达的阳性率越高。由此可见, MMP-9可作为检测大肠癌淋巴结微转移的指标。

2.5 糖类抗原 糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)是临床上常用的肿瘤标志物, 是指由肿瘤表面的抗原物质或肿瘤细胞分泌的物质, 这类物质又是单克隆抗体, 包括CA242、CA19-9、CA50、CA195、CA72-4、CA125^[24,25]。近几年普遍认为, CA242和CA19-9^[26]对大肠癌的诊断及复发转移具有较高的敏感性和特异性, 且具有互补作用。武红梅等^[27]联合检测CEA、CA125、CA19-9在大肠癌患者中的表达, 结果显示阳性率与肿瘤分期呈正相关。另外, CA195、CA72-4、CA125等对大肠癌早期转移的检出率较少。

2.6 突变基因 研究表明肿瘤的发生是由于癌基因、生长因子及其受体基因的活化及其抑癌基因的丢失或失活, 因而认为肿瘤的发生是一种基因异化所引起的。包括p53、DCC、APC、Ras、Bcl-2、Myc、Jun、Fos、Fas等, 其中Ras、Bcl-2、Myc、Jun、Fos、Fas与细胞(包括肿瘤细胞)的凋亡有关, 突变后细胞周期

延长; p53、DCC、APC在正常体内起抑癌作用, 突变后变为癌基因^[28]。可通过检测大肠癌患者的突变基因来发现肿瘤的微转移^[29,30]。

3 淋巴结微转移的检测途径及临床应用

大肠癌的微转移可通过周围静脉血、淋巴结、骨髓、腹腔及门静脉血来进行检测。

3.1 周围静脉血 大肠癌的微转移可通过血液途径, 在侵袭过程中, 一部分可从原发灶脱落入血液而贴在血管壁建立一个安全的微环境, 而成为第2个肿瘤灶^[31,32]。因此, 肿瘤细胞早期的微转移可通过查找周围静脉血来诊断, 这种重要手段可以帮助临床医生对大肠癌患者选择正确辅助治疗方案及评估复发转移。Funaki等^[33]对大肠癌患者的外周血进行分析, 得出循环中CK20的存在可作为观察II期大肠癌患者术后复发的有用指标的结论。

3.2 骨髓 肿瘤的转移和复发是影响大肠癌预后的重要因素, 而血流丰富的骨髓更易发生转移, 早期大肠癌就可通过血路转移至骨髓。李世拥等^[34]应用PCR结合单链DNA构型多态性分析(polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism, PCR-SSCP)方法检测p53、K-ras基因在51例大肠癌患者术前、术后的骨髓中的表达, 19例基因突变为阳性, 阳性率为37.25%, 且与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关。因此尽早明确大肠癌患者骨髓微转移, 提示存在血液微转移, 指导进一步治疗, 对大肠癌患者的预后具有重要临床意义。

3.3 淋巴结 淋巴结微转移指恶性肿瘤在早期的浸润中, 虽然向周围的淋巴结发生了浸润转移, 但转移的肿瘤细胞非常少, 尚不能形成肿瘤结节。有学者对大肠癌术后5年生存率进行了统计, 无淋巴结微转移者高达70%, 淋巴结微转移者不足30%, 这说明淋巴结微转移对大肠癌患者的生存率有重要影响。化疗作为有淋巴结转移的辅助性治疗, 可以明显提高生存率, 但通常对无淋巴结转移者不做化疗, 其5年复发转移率达20%-40%^[35,36]。

目前临床上常用的检查方法均很难发现早期的转移, 而淋巴结微转移的检测可以实现对其的早期诊断, 从而为患者制定更精确的治疗方案, 提高患者生存率。Dorudi等^[37]检测38例早期大肠癌患者162枚区域淋巴结, 发现22%的Dukes B期患者实属Dukes C期, 已有淋巴结

■创新盘点

本文从淋巴结微转移的肿瘤标志物, 检测途径和检测方法等方面, 结合国内外最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解大肠癌患者淋巴结微转移的检测及意义, 同时阐述了目前尚需解决的问题。

应用要点

通过对大肠癌患者淋巴结微转移的早期检测, 可以帮助临床医生决定肿瘤分期、选择治疗方案, 还直接影响患者的预后。

转移。于游等^[38]在131枚常规组织学检查阴性的淋巴结中检测出26枚有微转移, 并在随访中发现淋巴结微转移者预后差。说明淋巴结微转移早已出现, 并对大肠癌患者的预后和生存质量有着很大程度的影响。

3.4 门静脉 大肠癌细胞在发生发展过程中, 从原发灶脱落, 进入肠系膜血管, 再经门静脉进入肝脏形成转移, 故可以在术中肠系膜静脉或胃网膜右静脉穿刺置管取门静脉血^[39]。通过研究^[40]发现, 门静脉血中CEA阳性表达的大肠癌患者, 肝转移的发生率明显增高。

3.5 腹腔检测 有研究发现, 大肠癌细胞可通过淋巴进入腹腔而形成微转移。Vogel等^[41]研究发现, 对大肠癌患者剖腹后立即用100 mL温盐水局部冲洗后对腹腔冲洗液进行免疫组织化学检测, 检测微转移的敏感性高, 特异性强。

4 淋巴结微转移的检测方法

4.1 连续切片 连续切片是最早用于淋巴结微转移的一种检测方法, 对常规检测阴性的淋巴结进行连续切片, 可使淋巴结转移的检出率提高14%-24%。但是此方法的缺点是工作量大、粗糙且检出率相对较低。

4.2 免疫组织化学和细胞化学技术 每种肿瘤细胞都有自己特异性肿瘤相关抗原, 可常量或过量表达或丢失, 免疫组织化学技术是从细胞学角度探讨肿瘤的微转移, 通过在组织、血液及体液中应用相关抗原进行标记来寻找肿瘤细胞, 从而达到证实肿瘤细胞存在的目的。具有技术单一、操作简单、特异性强、阳性率高及可定量分析的优点, 目前在临床及科研已被广泛应用, 但应注意抗体的选择^[42,43]。丁彦青等^[44]用抗CK20和CEA单克隆抗体, 通过ABC法检测584枚大肠癌术后病理检查阴性的淋巴结, 发现29枚有转移细胞, 该方法简单实用, 目前普遍应用于临床。

4.3 核酸杂交法Southern、Northern印迹法 核酸杂交法Southern、Northern印迹法是一种分子生物学的标准技术, 用于检测DNA或RNA分子的特定序列。DNA或RNA先转移并固定到硝酸纤维素或尼龙膜上, 与其互补的单链DNA或RNA探针用放射性或非放射性标记, 其敏感性为1-5 ng/mL^[45]。

4.4 流式细胞技术 流式细胞技术是利用流式细胞仪进行的一种单细胞定量分析和分选的技术。

其测定细胞内DNA的变异系数最少, 一般为1%-2%。孙青等^[46]应用流式细胞技术对168个常规切片诊断阴性的大肠癌患者淋巴结进行检查, 发现38个有癌细胞, 并证实其与肿瘤原发灶大小及浸润深度呈正相关。

4.5 RT-PCR法 自从Smith等在1991年第1次从外周血中通过RT-PCR查出肿瘤细胞以来, RT-PCR技术对肿瘤的微转移的检出逐渐被接受, 其原理是提取细胞或组织中总RNA, 反转录成cDNA, 再用cDNA为模板进行PCR扩增, 而获得目的基因或检测基因的表达, 目前也开始应用于大肠癌的相关癌基因及突变基因的检测, 并进一步判断大肠癌的微转移。其有很高的敏感性及特异性, 方式单一固定, 实验时间短, 可同时检测多个标本, 反应标本的整体情况, 结果判断准确等优点。林国乐等^[47]通过RT-PCR技术证实了CK20对大肠癌淋巴结微转移的应用价值; 黄灵芝^[48]通过RT-PCR技术联合大肠癌患者外周血中的CK20 mRNA、CK19 mRNA、CEA mRNA, 对比单一阳性率最高为41.9%, 联合检测的总阳性率为59.5%, 从而证实了其在肠癌微转移中的应用价值, 与国内外大多学者研究结果相同。但其缺点是mRNA在细胞外很不稳定, 容易受到污染, 出现假阳性, 因此对实验人员技术及实验室条件要求极高, 检测结果阳性只表示微转移存在, 要达到检测的量化标准尚存在一定的难度, 检测费用昂贵等, 从而限制了其在临床上的应用^[49,50]。

另外还有PCR-SSCP、异源双链分析法、DNA直接测序技术。

5 结论

复发和转移是大肠癌的生物特性之一, 早期预测大肠癌的转移对肿瘤患者手术方式的选择和术后个体化治疗方案的选择具有重要临床意义, 因此大肠癌淋巴结微转移的检测受到越来越多的重视。但是淋巴结微转移的检出率并不高, 还有很多问题等待我们去解决, 例如: 特异性高的微转移标志物的寻找; 微转移检测技术的探索; 合理的检测途径的选择; 假阳性率的控制; 大宗样本和长期随访的研究等。临床工作者及科研人员应加强对肿瘤微转移的研究, 不断发展更具临床意义的诊断新方法、治疗新技术, 使更多的恶性肿瘤患者受益。

6 参考文献

- 1 韦皓棠. 结直肠癌淋巴结微转移的研究进展. 微创医学 2013; 8: 741-743
- 2 万德森. 我国结直肠癌的流行趋势及对策. 中华肿瘤杂志 2011; 33: 481-483
- 3 谭杨波. 结直肠癌淋巴结微转移检测的研究新进展. 广西医学 2016; 38: 540-542
- 4 张四海, 刘琴, 刘忠. 大肠癌微转移的研究进展. 中华全科医学 2011; 9: 449-450
- 5 周淑敏. 淋巴结微转移检测对结直肠癌病理分期的影响. 中国药物经济学 2014; 12: 123-124
- 6 黄凌敏, 谭洪育, 雍铁山, 严太平, 张和林. 淋巴结转移度与直肠癌生存率关系的研究. 江西医药 2011; 46: 892-894
- 7 王长虹. 恶性肿瘤淋巴结微转移研究进展. 中国现代医药杂志 2010; 12: 112-114
- 8 龚丽明. 大肠癌微转移检测的现状与展望. 大肠肛门病外科杂志 2003; 9: 137-142
- 9 徐元兵, 林源. 癌胚抗原的测定在结直肠癌及其转移诊疗中的进展. 中国癌症防治杂志 2013; 5: 73-75
- 10 秦海春, 刘俊, 杜廷义, 范红. 大肠癌手术前后外周血CEA蛋白、CEA mRNA的变化及临床意义. 中国老年学杂志 2012; 32: 199-500
- 11 欧阳亮, 李洪君, 唐小龙, 张强, 孟庆辉. CEA mRNA在大肠癌患者微转移早期预测中的意义. 现代生物医学进展 2014; 14: 739-743
- 12 秦海春, 刘俊, 杜廷义, 范红. CEA蛋白、CEA mRNA在大肠癌诊断中的应用价值. 现代预防医学 2012; 39: 2255-2256
- 13 于游, 王灿, 彭力, 吴强, 韩继明, 李雅嘉. 结直肠癌淋巴结微转移检测的临床意义. 重庆医学 2010; 39: 547-550
- 14 曾晶, 陈东妮, 徐进. 角蛋白与肿瘤. 中国细胞生物学学报 2012; 34: 485-492
- 15 Tunca B, Tezcan G, Cecener G, Egeli U, Zorluoglu A, Yilmazlar T, Ak S, Yerci O, Ozturk E, Umut G, Evrensel T. Overexpression of CK20, MAP3K8 and EIF5A correlates with poor prognosis in early-onset colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 691-702 [PMID: 23322277 DOI: 10.1007/s00432-013-1372-x]
- 16 于河山. CK20在大肠癌微转移中的研究进展. 实用临床医学 2010; 11: 134-135
- 17 冯保恒, 祁炳珠. 血清CK20对结直肠癌手术预后的价值分析. 中国现代普通外科进展 2015; 18: 655-656
- 18 闫晓东, 郭洪亮. 角蛋白与结直肠癌相关性研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 1580-1584
- 19 骆成玉, 李世拥. 大肠癌患者外周血中癌细胞检测的临床意义. 中华实验外科杂志 1999; 16: 199-200 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.1999.03.005]
- 20 孟兆清. CK20检测直肠癌系膜根部淋巴结微转移情况及其临床意义. 中国社区医师 2014; 30: 101-102
- 21 Chun SY, Bae OS, Kim JB. The significance of CD44 variants expression in colorectal cancer and its regional lymph nodes. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 696-700 [PMID: 11194197 DOI: 10.3346/jkms.2000.15.6.696]
- 22 Yonemura Y, Fujimura T, Ninomiya I, Kim BS, Bandou E, Sawa T, Kinoshita K, Endo Y, Sugiyama K, Sasaki T. Prediction of peritoneal micrometastasis by peritoneal lavaged cytology and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for matrix metalloproteinase-7 mRNA. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1647-1653 [PMID: 11410502]
- 23 李中信, 贾涛涛, 马顺茂. 结直肠癌组织NK-kB和MMP-9表达与腹腔微转移关系的初步探讨. 中华肿瘤防治杂志 2008; 15: 1014-1017
- 24 曾德妙. 大肠癌转移相关肿瘤标志物的研究进展. 医学综述 2011; 17: 88-90
- 25 郑树. 结直肠癌早期诊断生物标志物的应用研究. 中国肿瘤临床 2012; 39: 1333-1336
- 26 魏敏, 鲁怀伟, 程义壮. 肿瘤标志物CEA、CA19-9和CA242联合检测在诊断老年胃癌患者中的临床意义. 中外医学研究 2012; 10: 82-83
- 27 武红梅, 陈创. CEA、CA199、CA125的检测在结直肠癌患者中的诊断价值. 海南医学院学报 2014; 20: 643-645
- 28 Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, Moskalev AA, Fedorova MS, Rasskazova AS, Shibukhova GA, Snezhkina AV, Kaprin AD, Alekseev BY, Dmitriev AA, Krasnov GS. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 Jun 2. [Epub ahead of print] [PMID: 27267610 DOI: 10.18632/oncotarget.9796]
- 29 陈成, 叶孟, 段世伟, 廖奇. 大肠癌的表现遗传学研究进展. 中国细胞生物学学报 2013; 35: 1049-1057
- 30 Yoshida K, Sugino T, Goodison S, Warren BF, Nolan D, Wadsworth S, Mortensen NJ, Toge T, Tahara E, Tarin D. Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells in colonic luminal washings and its related clinical implications. *Br J Cancer* 1997; 75: 548-553 [PMID: 9052409]
- 31 刘平, 魏子白. 结直肠癌循环肿瘤细胞临床应用进展. 现代肿瘤医学 2013; 21: 1393-1395
- 32 Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, Adachi M, Hayashi N, Tamura J, Matsuda K, Fukushima R, Okinaga K, Sasako M, Mori M. Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1547-1555 [PMID: 21422427 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5151]
- 33 Funaki NO, Tanaka J, Ohshio G, Onodera H, Maetani S, Imamura M. Cytokeratin 20 mRNA in peripheral venous blood of colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer* 1998; 77: 1327-1332 [PMID: 9579841]
- 34 李世拥, 骆成玉, 于波, 范树俊, 梁振家. 大肠癌患者骨髓微转移的基因研究. 中华外科杂志 2000; 38: 196-197
- 35 蒋松松, 戈伟, 张凯, 郑黎明, 陈刚. 中低位直肠癌切缘微转移的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2410-2414
- 36 黄毅捷, 王天翔, 袁建明, 彭林, 胡世雄, 赵刚, 黄煜明. 直肠及左半结肠癌中枢方向高站别淋巴结微转移的研究. 广州医科大学学报 2015; 43: 23-28
- 37 Dorudi S, Kinrade E, Marshall NC, Feakins R, Williams NS, Bustin SA. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 98-100 [PMID: 9462394 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.02872.x]
- 38 于游, 张才全. 淋巴结微转移检测对大肠癌病理分期的影响. 中国老年学杂志 2011; 11: 4095-4097
- 39 彭忠, 高青. 结直肠癌肝转移分子机制的研究进展. 重庆医学 2015; 10: 4289-4292
- 40 王云峰, 尹路. 结直肠癌肝转移的早期诊断及外科微创治疗策略. 外科研究与新技术 2015; 4: 1-3
- 41 Vogel P, Rüschhoff J, Kümmel S, Zirngibl H, Hofstädter F, Hohenberger W, Jauch KW. Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and

■名词解释

肿瘤微转移: 是指非血液系统的恶性肿瘤在发生发展过程中转移并存活于血液、淋巴系统、骨髓、肝、肺等组织中的直径 $<2\text{ mm}$ 的微小细胞灶, 他既可以是单个细胞, 还可以是独立的细胞灶. 其特点是无特殊血供, 无临床表现, 具有逃脱免疫监视、侵犯血管, 能够发展成为显性病灶, 常规检查方法如普通病理检查、CT、MRI、单抗放射显影技术等均很难发现.

■同行评价

本文综述了大肠癌淋巴结微转移预测和诊断的方法和意义, 从淋巴结微转移的肿瘤标志物, 检测途径和临床应用和淋巴结微转移的检测方法等方面进行阐述. 具有一定的创新性及临床意义.

- gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 92-100 [PMID: 10813130]
- 42 虞华明. 大肠癌免疫组织化学表达与临床病理的关系. *实用医技杂志* 2016; 23: 889-890
- 43 赵宋礼, 陈健智, 杨清水, 王万川. CK20 免疫组化检测 II 期直肠癌淋巴结微转移对结局的影响. *江西医学* 2015; 50: 649-651
- 44 丁彦青, 张福明, 李亦民, 郭君其, 孙青, 蔡俊杰. 结肠癌淋巴结微转移免疫组化检测及其预后关系. *中国癌症杂志* 1999; 9: 276-307
- 45 张延龄. 微转移的生物学行为和临床意义. *国外医学外科学分册* 2001; 28: 267-268
- 46 孙青, 丁彦青. 应用流式细胞术检测大肠癌淋巴结微转移的研究. *中华医学杂志* 2001; 81: 102-104
- 47 林国乐, 邱辉忠. 应用逆转录聚合酶链反应技术检测大肠癌微转移及其临床意义. *中国实用外科杂志* 2000; 20: 634-636
- 48 黄灵芝. 定量RT-PCR检测结肠癌外周血微转移的临床意义. *中国当代医药* 2010; 17: 81-82
- 49 薛开先. PCR技术与实体瘤微转移的研究. *国外医学遗传学分册* 1997; 20: 229-230
- 50 Sirop S, Kanaan M, Korant A, Wiese D, Eilender D, Nagpal S, Arora M, Singh T, Saha S. Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 534-537 [PMID: 21480246 DOI: 10.1002/jso.21793]

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》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)

综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防

郝倩倩

郝倩倩, 天津医科大学第二医院门诊 天津市 300211

郝倩倩, 护士, 主要从事护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由郝倩倩独立完成.

通讯作者: 郝倩倩, 护士, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院门诊. haoqianqiande@yeah.net
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-10-31
修回日期: 2016-11-25
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma

Qian-Qian Hao

Qian-Qian Hao, Outpatient Clinic, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211

Correspondence to: Qian-Qian Hao, Nurse, Outpatient clinic, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. haoqianqiande@yeah.net

Received: 2016-10-31
Revised: 2016-11-25
Accepted: 2016-11-29
Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To observe the effect of comprehensive care

combined with routine nursing care in preventing emergency events during the transportation of patients with gastric cancer.

METHODS

From December 2015 to August 2016, 80 patients with gastric cancer were randomly divided into a control group ($n = 40$) and an observation group ($n = 40$). In the control group, routine nursing was given during the transportation, and comprehensive nursing care was given in the observation group. The nursing effects of the two groups were compared.

RESULTS

The incidence of emergency events in the observation group was significantly lower than that in the control group (7.50% vs 20.00%, $\chi^2 = 6.014$, $P < 0.05$). There was no significant difference in anxiety or depression scores between the two groups either before ($t = 1.294$, 0.593 , $P > 0.05$) or after nursing (34.12 ± 2.03 vs 43.24 ± 2.31 , 36.01 ± 1.99 vs 40.93 ± 2.03 , $t = 22.192$, 19.293 , $P < 0.05$). The nursing satisfaction rate of the observation group was higher than that of the control group (97.50% vs 87.50%, $\chi^2 = 5.396$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care can reduce the incidence of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma.

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

背景资料

胃癌是临床上发病率较高的恶性肿瘤, 具有发病率高、死亡率高, 且多发于50岁以上人群中, 严重影响患者健康, 且治疗后多数患者需要运送. 因此, 如何更好地选择适合的运送护理方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 郭会敏, 主管护师, 首都医科大学附属北京佑安医院住院部人工肝病房; 江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部

■ 研究前沿

胃癌的治疗一直以来是临床中关注的重点, 临床上治疗以手术为主, 但是患者运送过程中存在的问题也相对较多, 临床上选择合适的方法提高运送突发事件发生率是护理需要考虑的问题。

Key Words: Comprehensive nursing; Routine nursing; Gastric cancer; Transportation; Emergency; Prevention

Hao QQ. Comprehensive nursing care combined with conventional nursing care for prevention of emergency events during transportation of patients with gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 267-270 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/267.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.267>

摘要

目的

观察综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件的预防效果。

方法

取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例, 随机分为对照组($n = 40$)和观察组($n = 40$)。对照组运送途中给予常规护理, 观察组运送途中联合综合护理, 比较2组护理效果。

结果

观察组护理后运送途中突发事件发生率低于对照组(7.50% vs 20.00%, $\chi^2 = 6.014$, $P < 0.05$); 2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义($t = 1.294$, 0.593 , $P > 0.05$); 观察组护理后焦虑、抑郁评分低于对照组(34.12 ± 2.03 vs 43.24 ± 2.31 , 36.01 ± 1.99 vs 40.93 ± 2.03 , $t = 22.192$, 19.293 , $P < 0.05$); 观察组护理满意率高于对照组(97.50% vs 87.50%, $\chi^2 = 5.396$, $P < 0.05$)。

结论

胃癌患者运送途中在常规护理基础上联合综合护理效果理想, 能降低突发事件发生率, 值得推广应用。

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

关键词: 综合护理; 常规护理; 胃癌; 运送途中; 突发事件; 预防效果

核心提要: 临床中对于胃癌患者采用综合护理联合常规护理能降低运送突发事件发生率, 能改善患者预后, 临床应用价值高。

郝倩倩. 综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件中的预防. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 267-270 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/267.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.267>

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤, 患者发病早期临床症状不显著, 多以恶心、呕吐、厌食、消瘦等为主, 影响患者健康, 严重者将威胁其生命^[1]. 目前, 临床上对于早期胃癌多以手术切除治疗为主, 该方法能切除病灶部位, 改善患者生存质量, 延长患者寿命. 但是, 部分患者术后转运途中由于缺乏有效的护理, 导致突发事件发生率较高, 影响术后患者恢复和护理满意度^[2]. 常规护理虽然能满足运送需要, 但是护理缺乏针对性, 导致运送途中风险较高, 难以达到预期护理效果. 近年来, 综合护理联合常规护理在部分胃癌患者运送途中突发事件预防中得到应用, 且效果理想^[3,4]. 为了探讨综合护理联合常规护理在胃癌患者运送途中突发事件的预防效果. 取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-12/2016-08医院收治胃癌患者80例, 随机分为对照组和观察组. 对照组40例, 男26例, 女14例, 年龄为38-79岁, 平均年龄为51.3岁 \pm 2.5岁. 患者中, 23例胃大部分切除术, 17例全胃切除术. 观察组40例, 男25例, 女15例, 年龄为39-80岁, 平均年龄为52.0岁 \pm 2.6岁. 患者中, 25例胃大部分切除术, 15例全胃切除术. 纳入标准: (1)符合胃癌临床诊断标准^[5], 且患者均经过病理检查最终确诊; (2)患者均符合手术切除适应证, 且患者行手术治疗. 排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者。

1.2 方法 对照组运送途中给予常规护理方法: 术后患者运送前护士通过电话告知住院部接收患者, 将患者的病历、转运用品等带入住院部, 转运前加强患者评估, 密切监测患者生命体征, 加强患者病情评估, 对于符合转运条件者做好准运前的准备工作^[6,7].

观察组运送途中联合综合护理方法: (1)运送前护理. 运送前医生和护士加强患者病情评估, 了解患者神志、瞳孔、生命体征、血氧饱和度及呼吸情况, 判断患者运送的可行性和必要性^[8]. 护士告知患者家属转运过程中可能存在的风险, 在患者家属签字后方可转运, 并根

■ 相关报道

胃癌患者的运送护理方法已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用综合护理联合常规护理运送效果理想, 能降低突发事件发生率。

表 1 2组运送途中突发事件发生率比较 [$n = 40, n(\%)$]

分组	输液管脱落	供氧中断	心脏骤停	血压异常	管道脱落	发生率
观察组	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)	3(7.50)
对照组	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)	8(20.00)
χ^2 值						6.014
P 值						<0.05

■ 创新亮点

本研究对胃癌患者的运送护理方法进行分析, 并且认为综合护理联合常规护理在胃癌患者运送中能取得预期效果。

表 2 2组护理前、护理后焦虑、抑郁评分比较 [$n = 40, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$]

分组	汉密尔抑郁量表评分		焦虑评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 \pm 3.25	34.12 \pm 2.03	50.93 \pm 3.19	36.01 \pm 1.99
对照组	50.93 \pm 3.12	43.24 \pm 2.31	49.98 \pm 3.16	40.93 \pm 2.03
t 值	1.294	22.192	0.593	19.293
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 2组护理满意度比较 [$n = 40, n(\%)$]

分组	满意	一般	不满意	满意率
组观察组	36(90.0)	3(7.50)	1(2.50)	39(97.50)
对照组	31(77.50)	4(10.00)	5(12.50)	35(87.50)
χ^2 值				5.396
P 值				<0.05

据患者病情情况给予综合护理。同时, 运送前做好运送工具、抢救器械、监护器械及药品的准备, 降低运送突发事件发生率^[9]。同时, 转运过程中为患者提供绿色通道, 为患者转运提供便利; (2)运送途中护理。运送途中密切观察患者生命体征, 注意患者意识、瞳孔变化情况, 并及时调整患者体位保证患者舒适。同时, 护士应加强与患者沟通、交流, 了解患者存在的不适并及时处理^[10]。对于意识障碍者, 让患者保持平卧位姿势, 头偏向一侧, 保持呼吸道通畅, 避免呕吐物流入气道引起窒息。此外, 运送途中护士应加强各种管道的检查、固定方法等, 密切观察各种仪器的运作情况。运送途中做好患者安全防护, 对于内心焦虑、烦躁患者可以给予约束带, 降低突发事件发生率^[11]; (3)运送后护理。运送达到接收科室后应该协助科室人员安置患者, 做好科室之间的交接工作, 如: 患者的病例、存在的问题、药物使用及管道使用情况, 待双方确认无误后签字, 完成本次运送。

1.3 观察指标 (1)突发事件发生率。观察2组运

送途中突发事件发生率, 包括: 输液管脱落、供氧中断、心脏骤停、血压异常、管道脱落等; (2)心理波动。2组患者护理前、护理后7 d采用汉密尔顿抑郁量表和焦虑量表对患者护理前、后进行评定, 得分越高, 心理波动越大^[12]; (3)护理满意度。采用自拟问卷调查表对患者护理满意度进行评定, 总分 ≥ 90 分为满意; 70-90分为一般; <70分为不满意^[13]。

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

2 结果

2.1 2组运送途中突发事件发生率比较 观察组护理后运送途中突发事件发生率低于对照组 ($P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组护理前、护理后焦虑、抑郁评分比较 2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组护理后焦虑、抑郁评分, 低于对照组 ($P < 0.05$, 表2)。

2.3 2组护理满意度比较 观察组护理满意率高于对照组 ($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

胃癌是临床上发病率较高的恶性肿瘤, 具有发病率高、死亡率高, 且多发于50岁以上人群中, 严重影响患者健康。目前, 对于胃癌以手术治疗为主, 通过手术治疗能将病灶部位进行切除, 从而改善患者症状, 延长患者寿命。但是, 部分

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者选择合适运送护理方法具有显著的指导作用, 且临床中综合护理联合常规护理的实施能降低运送风险, 临床应用前景也比较广泛。

同行评价

本研究选题合理,设计科学,结果可靠,有一定的参考价值。

患者术后运送过程中由于护理不当,导致突发事件发生率较高,严重者甚至威胁其生命,不利于患者术后恢复^[14]。近年来,综合护理联合常规护理在胃癌运送中得到应用,且效果理想。本研究中,观察组护理后运送途中突发事件发生率,低于对照组($P<0.05$)。综合护理是一种新型的护理模式,将其运用于胃癌患者运送中能从运送前、运送中及运送后等多角度完成对患者的护理,能动态了解患者病情变化情况,根据可能出现的突发事件做好相应的预防措施。通过加强与患者的沟通交流,能了解患者的真实感受 and 不适,能及时发现运动中存在的问题,从而消除患者内心的负性情绪,充分发挥患者主观能动性,降低运送风险。本研究中,2组护理前焦虑、抑郁评分差异无统计学意义($P<0.05$);观察组护理后焦虑、抑郁评分,低于对照组($P<0.05$)。此外,综合护理的实施能给予患者更多关心、照顾,能发挥患者家属的积极性,让家属参与其中,让患者感受更多的爱,帮助患者分散注意力,为后期恢复奠定基础,提高护理满意度^[15]。本研究中,观察组护理满意度,高于对照组($P<0.05$)。

总之,胃癌患者运送途中在常规护理基础上联合综合护理效果理想,能降低突发事件发生率,值得推广应用。

参考文献

- 1 房欣. 急诊室实施病房化管理提升优质护理服务内涵. 护理实践与研究 2013; 10: 101-102
- 2 Laher G, Balmer P, Gray SJ, Dawson M, Kaczmarek EB, Borrow R. Development and evaluation of a rapid multianalyte particle-based flow cytometric assay for the quantification of meningococcal serogroup B-specific IgM antibodies in sera for nonculture case confirmation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 34-43 [PMID: 16965350 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00121.x]
- 3 郭慧艳. 分析急诊抢救室留观老年危重患者的护理

- 风险因素及对策. 医学美容美容(中旬刊) 2014; 26: 230-230
- 4 王宁. 医疗失效模式与效应分析在急诊危重患者院内转运中的应用. 护理管理杂志 2013; 13: 119-120
- 5 Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther* 2009; 31: 2126-2133 [PMID: 19922883 DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.10.017]
- 6 张巧利, 李兴革, 吕小青, 吴惠平, 蔡月英. 医疗失效模式与影响分析在急诊科风险管理中的应用. 南方护理学报 2012; 19: 28-31
- 7 刘迪. 标准模式化护理在急诊患者转运过程中的应用. 齐鲁护理杂志 2013; 31: 91-92
- 8 Kalantzi KI, Dimitriou AA, Goudevenos JA, Tselepis AD. The platelet hyporesponsiveness to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with 75 mg/day clopidogrel may be overcome within 1 month of treatment. *Platelets* 2012; 23: 121-131 [PMID: 21806493 DOI: 10.3109/09537104.2011.597527]
- 9 蒋慧娟, 刘艳侠, 贺敬. 预见性护理在急诊危重患者院内转运中的应用. 国际护理学杂志 2014; 33: 2869-2871
- 10 李崇娜. 预见性护理在急诊科危重患者院内转运中的应用及效果评价. 内科 2014; 9: 327-328
- 11 阳文彬, 邓丽娟. 预见性护理在院前急救危重症患者转运中的应用. 全科护理 2013; 11: 2171-2172
- 12 汪红英, 张春华, 余晖. 预见性护理对乳腺癌病人化疗后应用重组人粒细胞集落刺激因子所致骨痛的影响. 中华现代护理杂志 2013; 9: 3481-3484
- 13 叶琳琳, 金晓琼, 郑声浩. 预见性护理在急诊科脑卒中患者的应用及疗效观察. 护士进修杂志 2013; 28: 853-855
- 14 Samra Z, Rosenberg S, Madar-Shapiro L. Direct simultaneous detection of 6 sexually transmitted pathogens from clinical specimens by multiplex polymerase chain reaction and auto-capillary electrophoresis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 17-21 [PMID: 21392925 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.001]
- 15 Shirafuji A, Shinagawa A, Kurokawa T, Yoshida Y. Locally-advanced unresected uterine leiomyosarcoma with triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia: A case report. *Oncol Lett* 2014; 8: 637-641 [PMID: 25009648 DOI: 10.3892/ol.2014.2193]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香, 吉林大学白求恩第一医院
感染科 吉林省长春市 130021

张立波, 在读硕士, 主要从事传染性疾病的研究.

基金项目: 吉林省重点科技攻关基金资助项目, No. 3D515
R343428.

作者贡献分布: 此课题由张立波、林晓威、张淑敏及李玉香
设计; 研究数据及分析工具由李玉香提供; 数据分析由张立波、
林晓威及张淑敏完成; 本论文写作由张立波完成.

通讯作者: 李玉香, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街
71号, 吉林大学白求恩第一临床学院感染症科.
yuxiangli612@126.com
电话: 0431-88785617

收稿日期: 2016-10-30
修回日期: 2016-11-24
接受日期: 2016-11-29
在线出版日期: 2017-01-28

Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li

Li-Bo Zhang, Xiao-Wei Lin, Shu-Min Zhang, Yu-Xiang Li,
Department of Infectious Diseases, the First Hospital of
Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: Jilin Provincial Key Scientific Research
Project, No. 3D515R343428.

Correspondence to: Yu-Xiang Li, Associate Professor,
Department of Infectious Diseases, the First Hospital of
Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021,
Jilin Province, China. yuxiangli612@126.com

Received: 2016-10-30
Revised: 2016-11-24
Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To summarize the characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury.

METHODS

The clinical and laboratory data of 254 brucellosis patients with liver injury treated at the First Hospital of Jilin University were retrospectively evaluated.

RESULTS

The age of the 254 patients ranged from 2 to 80 years. All of the patients were diagnosed according to the 2012 brucellosis guidelines. Among the 254 patients, the majority had an increase in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels < 3 times, an increase in γ -glutamyl transferase > 3 times, slightly elevated alkaline phosphatase, and normal total bilirubin. The disease duration was shorter in the abnormal liver function group than in the normal liver function group, but the highest temperature was higher in the abnormal liver function group. All patients were treated according to the World Health Organization recommendations. The time to fever relief in the two groups had no significant difference, but white blood cells, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were higher in patients with normal liver function than in those without. Of 31 patients with abnormal liver function who were followed, no treatment failure occurred, but five had relapse. In the 44 patients with normal liver function who were randomly followed,

背景资料

早在1949年 Popper等已证实了布鲁菌感染可引起肝细胞损伤, 随之证实布鲁菌病可以引起肝脏功能损伤, 如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎, 本文主要对肝功损伤作一回顾性分析.

同行评议者

李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

■ 研究前沿

在近年来的布鲁菌病研究分析中,证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症,但很少对患者肝功能改变进行评估,急性肝炎更少见,本文以此为切入点进行分析。

three had treatment failure and six had recurrence. There was no significant difference between the two groups in the recurrence rate ($P = 0.764$). Total bilirubin was higher in patients with viral hepatitis than in those without.

CONCLUSION

Brucella infection can cause varying degrees of liver dysfunction, and ALT or AST increase is usually not more than 3 times. Occasionally, patients may develop severe liver injury, but systemic inflammatory is slight. After a short period of treatment, liver function returns to normal in most cases. Liver injury is more severe in those also having viral hepatitis.

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

Key Words: Brucellosis; Liver function; Inflammatory response; Injury; Treatment

Zhang LB, Lin XW, Zhang SM, Li YX. Characteristics of liver function in brucellosis patients with liver injury: A retrospective evaluation of 254 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 271-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.271>

摘要

目的

分析吉林大学白求恩第一临床学院感染科布鲁菌病合并肝功损伤的特点。

方法

对吉林大学白求恩第一临床学院感染科2000-01/2016-05的住院的254例布鲁菌病合并肝脏损伤患者的症状、体征、实验室检查进行回顾性分析。

结果

肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间,并根据2012年布鲁菌病诊疗指南明确诊断为布鲁菌病,其中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高程度多不超过3倍,γ-谷氨酰转肽酶多明显升高超过3倍以上,碱性磷酸酶多数仅轻度升高,总胆红素多处于正常范围内。肝功能异常组与肝功能正常组比较中,肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组,但最高体温高于肝功能正常组,所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗,两组患者的热退时间无明显差异,同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的

白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者。肝功能异常组随机回访患者31例,其中无患者出现治疗失败,5例患者复发。肝功能正常组随机回访患者44例,3例患者治疗失败,6例患者复发,两组患者复发率无明显差异($P = 0.764$)。非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较中,合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组。

结论

布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤,生化指标上ALT、AST多不超过3倍,偶有重度肝损伤患者,但肝损伤患者全身炎症反应较轻,经过短期抗布病治疗后肝功损伤多数可恢复正常,但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重。

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

关键词: 布鲁氏菌病; 肝功能; 炎症反应; 损伤; 治疗

核心提要: 布鲁菌合并肝功损伤时,生化指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶多不超过3倍,偶有重度肝损伤患者,且肝损伤患者全身炎症反应较轻,经过短期抗布病治疗后肝功肝脏损伤多数可恢复正常,但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重。

张立波, 林晓威, 张淑敏, 李玉香. 254例布鲁菌病患者肝功损伤的回顾性总结. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 271-275 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/271.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.271>

0 引言

布鲁菌病是因布鲁杆菌感染而引起的一种人畜共患病,主要是通过与患畜或患畜的排泄物接触,或是食用污染的肉、鲜奶或乳制品而感染。布鲁菌病引起的肝脏损伤可以多种形式表现出来,可引起肝脏功能损伤,如未进行治疗可导致肝硬化、肝脏组织死亡、肉芽肿性肝炎、胆囊炎^[1-5],生化指标上多表现为转氨酶升高。本文记录了254例布鲁菌病患者并对这些患者肝功损伤作一回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 254例患者(男性220例,女性34例)为2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临

■ 相关报道

布鲁菌感染可以引起轻度的转氨酶升高,或是引起肝脏重大,有的可引起肝脏慢性化脓性改变,少数可引起急性肝炎等,肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高,一些文章中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍。

表 1 布鲁菌病患者的症状特点

主诉	n
发热	237
乏力	67
多汗	70
肌肉关节痛	128
腰背痛	40
头痛	78
其他 ¹	56

¹包括腹胀、腰痛、皮疹、双下肢无力。

表 2 肝损伤患者的肝功改变特点

肝功	中位数(range)
年龄(岁)	44(1-77)
ALT(IU/L)	79(19.4-3317.7)
AST(IU/L)	86(14.1-2034)
GGT(IU/L)	113.7(6.9-1216.4)
ALP(IU/L)	126(9.3-1057)
总胆红素(μmol/L)	11.8(2.5-333.5)

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶。

床学院感染科的住院患者。

1.1.2 诊断标准: 根据2012年布鲁菌病诊疗指南^[1]明确诊断为布鲁菌病, 诊断标准: (1)流行病学史: 发病前与家畜或畜产品、布鲁菌培养物等有密切接触史, 或生活在布病流行区的; (2)表现出发热, 乏力, 多汗, 肌肉和关节疼痛, 或伴有肝、脾、淋巴结和睾丸肿大等表现; (3)试管凝集试验(SAT): 滴度为 1:100++及以上或病程一年以上滴度 1:50++及以上或半年内有布鲁菌疫苗接种史, 滴度达1:100++及以上者; (4)补体结合试验(CFT): 滴度1:10++及以上; (5)布病抗-人免疫球蛋白试验(Coomb's): 滴度1:400++及以上。具备(1)、(2)两点并同时符合(3)、(4)、(5)中任1条可明确诊断。体液或是组织培养阳性为金标准。肝损伤标准: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)超过40 IU/L或是谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)超过50 IU/L, γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)超过32.4 IU/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)超过105.6 IU/L, 总胆红素超过17.7 μmol/L。

1.2 方法 统计合并肝功损伤的布鲁菌病患者的

症状、体征及实验室检查指标, 同时随机选取2000-01/2016-05吉林大学白求恩第一临床学院感染科的住院布鲁菌病患者(不合并肝功损伤)200例, 将两组患者进行比较。同时在肝功损伤的患者中挑选出合并病毒性肝炎的患者17例, 标记为病毒性肝炎组, 不合并病毒性肝炎的患者归为非病毒性肝炎组, 将两组患者ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素进行比较。

统计学处理 将统计的数据通过SPSS软件20.0进行数据分析, 急性期患者与慢性期患者和局灶病变组患者与非局灶病变组患者的生化指标的比较采用二样本Mann-Whitney U检验, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 布鲁菌病患者的症状特点 254例布鲁菌病患者的症状特点统计如表1, 其中发热是最常见的症状, 占总患者的93.3%。

2.2 肝损伤患者的肝功改变特点 存在肝功损伤患者的年龄在2-77岁之间, ALT、AST、GGT、ALP、总胆红素改变情况如表2, ALT、AST升高程度多不超过3倍, GGT多明显升高超过3倍以上, ALP多数仅轻度升高, 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例患者出现总胆红素升高。

2.3 肝功异常组与肝功正常组患者比较 如表3所示, 肝功能异常组患者病程时间少于肝功能正常组, 但最高体温高于肝功能正常组, 所有的患者均根据世界卫生组织的推荐方案进行治疗, 但因患者年龄不同, 对药物的反应情况不同, 同时因药物的不良反应问题, 多西环素、利福平、链霉素、氧氟沙星等以不同的组合应用于治疗中。两组患者的热退时间无明显差异, 同时比较两组的生化指标可见肝功能正常组患者的白细胞、C反应蛋白、血沉高于肝功能异常组患者。在肝功能异常组随机回访患者31例, 其中无患者出现治疗失败, 5例患者复发。在肝功能正常组随机回访患者44例, 3例患者治疗失败, 6例患者复发, $P = 0.764$, 两组患者复发率无明显差异。

2.4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较 两组患者的ALT、AST、GGT、ALP无明显异常, 合并病毒性肝炎患者的总胆红素高于非病毒性肝炎组(表4)。

■ 创新盘点

本文分析了布鲁菌患者肝功损伤的特点, 同时比较了存在肝功损伤的患者与不合并肝功损伤的患者的症状、生化指标方面的区别, 同时比较和合并病毒性肝炎与不合并病毒性肝炎患者的肝功损伤区别, 这是其他文章中未提到的。

应用要点

随着对布鲁菌感染后合并肝损伤的认识, 通过对布病合并肝损伤的分析可能对临床治疗具有指导意义.

表 3 肝功异常组与肝功正常组患者比较

临床特点	肝功能异常组均值(range)	肝功能正常组均值(range)	P值
病程(d)	34.6(3-365)	86.9(4-3650)	0.000
最高温度(℃)	39.3(37.5-42.1)	39.1(37.4-42.0)	0.017
热退时间(d)	4.5(1-60)	4.1(1-19)	0.354
白细胞(10 ⁹ /mm ³)	5.5(1.0-26.2)	6.9(1.7-23.7)	0.000
C反应蛋白(mg/dL)	44.9(0.42-232)	54.3(2.11-207)	0.008
血沉(mm/h)	27.9(2-120)	36.5(2-120)	0.020

表 4 非病毒性肝炎组与合并病毒性肝炎组的比较

肝功	非病毒性肝炎组中位数(range)	合并病毒性肝炎组中位数(range)	P值
ALT(IU/L)	76.4(19.4-3317.7)	108.8(43.7-617.5)	0.163
AST(IU/L)	85.5(14.1-2034)	96(37-540.1)	0.548
GGT(IU/L)	112.7(6.9-1216.4)	134.4(30-311.7)	0.617
碱性磷酸酶(IU/L)	126(9.3-1057)	138(63.3-274)	0.501
总胆红素(μmol/L)	11.7(2.5-333.5)	17.1(7.5-69.9)	0.015

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

3 讨论

布鲁菌病的症状无特异性, 一般可引起发热、乏力、多汗、关节肌肉痛、腰背痛、头痛等症状, 本篇文章中所有肝功能损伤患者最常见的症状是发热, 254例患者中237例(93.3%)患者以发热为主诉, 与不合并肝功损伤患者无明显差异($P<0.05$).

有文章^[6]证实超过70%的布鲁菌病患者存在消化系统并发症, 但很少对患者肝功能改变进行评估, 急性肝炎更少见. 布鲁菌感染对肝脏的损伤可表现为多种形式, 可以引起轻度的转氨酶升高, 或是引起肝脏重大, 有的可引起肝脏慢性化脓性改变, 少数可引起急性肝炎等^[6-12], 肝功损伤生化指标上多表现为转氨酶升高, 一些文章^[13-17]中认为一般情况下转氨酶升高不到正常值上限的3倍. 本篇文章中ALT、AST升高程度与上述文章基本相同, ALT、AST明显升高, 超过3倍的患者61例(占24%), 总胆红素多处于正常范围内, 254例患者中48例(18.9%)患者出现总胆红素升高. 可见布鲁菌感染多是引起轻度的肝功损伤, 但也存在转氨酶、胆红素明显升高的重症患者.

本文出现肝功损伤的布鲁菌病患者的病程时间、最高体温, 白细胞数、C反应蛋白、血沉均低于肝功能正常组患者, 可见肝损伤患者全身炎症反应更轻, 但经过抗布病治疗后,

症状改善时间基本相同. 同时有些文章中认为合并肝损伤的患者症状更重, 复发率更高^[7]. 本篇文章中通过对患者的回访分析, 肝功能异常组患者的复发率16.1%, 肝功能正常组患者的复发率13.6%, 两者之间基本相同, 与上述文章的结果有所不同.

在布鲁菌病和病毒性肝炎同时存在的情况下, 转氨酶、GGT、ALP的升高情况与非病毒性肝炎组未见明显异常, 但总胆红素明显高于非病毒性肝炎组, 肝损伤更重.

总之, 布鲁菌感染可引起不同程度的肝功损伤, 生化指标上ALT、AST多不超过3倍, 偶有重度肝损伤患者, 且肝损伤患者全身炎症反应较轻, 经过短期抗布病治疗后肝功肝损伤多数可恢复正常, 但合并病毒性肝炎时往往肝损伤更重.

4 参考文献

- 1 Caballeria E, Masso RM, Arago JV, Sanchis A. Ascites as the first manifestation of Brucella granulomatous hepatitis. *J Hepatol* 1992; 15: 415-416 [PMID: 1447508 DOI: 10.1016/0168-8278(92)90080-9]
- 2 McCullough NB, Eisele CW. Brucella hepatitis leading to cirrhosis of the liver. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 793-802 [PMID: 14867983 DOI: 10.1001/archinte.1951.03810120094009]
- 3 Débat-Zoguère D, Badiaga S, Uzan E, Le Treut YP, Lebreuil G, Bourgeade A. [Necrotizing hepatic granuloma of brucellosis origin. Apropos

- of a case]. *Rev Med Interne* 1995; 16: 63-66 [PMID: 7871272 DOI: 10.1016/0248-8663(96)80666-7]
- 4 Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J* 1982; 58: 346-350 [PMID: 7122367 DOI: 10.1136/pgmj.58.680.346]
 - 5 Calik S, Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: A review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci* 2009; 41: 549-555
 - 6 Erdem I, Cicekler N, Mert D, Yücesoy-Dede B, Ozyurek S, Goktas P. A case report of acute hepatitis due to brucellosis. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 349-350 [PMID: 16046270 DOI: 10.1016/j.ijid.2004.12.002]
 - 7 Ozaras R, Celik AD, Demirel A. Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 264 [PMID: 15288685 DOI: 10.1016/j.ejim.2004.04.010]
 - 8 Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, Corredoira JM, Casanova A, Fabregat J, Pahissa A. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1024-1033 [PMID: 11264030 DOI: 10.1086/319608]
 - 9 Kilicaslan B, Cengiz N, Pourbagher MA, Cemil T. Hepatic abscess: a rare manifestation of brucellosis in children. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 699-700 [PMID: 17618456 DOI: 10.1007/s00431-007-0554-4]
 - 10 Aygen B, Sümerkan B, Doğanay M, Sehmen E. Prostatitis and hepatitis due to *Brucella melitensis*: a case report. *J Infect* 1998; 36: 111-112 [PMID: 9515679 DOI: 10.1016/S0163-4453(98)93486-7]
 - 11 Young E. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2000: 2386-2393
 - 12 Zadeh MA, Allami A, Alavian SM. Acute *Brucella* Hepatitis in an Urban Patient. *Hepat Mon* 2009; 9: 310-313
 - 13 Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e469-e478 [PMID: 19910232 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.06.031]
 - 14 Bzeizi KI, Benmoussa A, Sanai FM. Coincidence of acute *brucella* hepatitis and dengue fever or serologic cross-reactivity? *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 299-301 [PMID: 20871199 DOI: 10.4103/1319-3767.70621]
 - 15 Hizel K, Guzel O, Dizbay M, Karakus R, Senol E, Arman D, Aktas F, Ulutan F. Age and duration of disease as factors affecting clinical findings and sacroiliitis in brucellosis. *Infection* 2007; 35: 434-437 [PMID: 17906836 DOI: 10.1007/s15010-007-6361-z]
 - 16 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 342-347 [PMID: 17241808 DOI: 10.1016/j.ijid.2006.10.002]
 - 17 Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J* 2010; 51: 327-336 [PMID: 20718086 DOI: 10.3325/cmj.2010.51.327]

同行评价

作者通过分析得出布鲁菌感染可引起不同程度的肝功能损伤, 谷丙转氨酶、AST等生化指标一般不超过3倍, 重度肝损伤者全身炎症反应较轻, 多数经过短期抗布鲁菌病治疗后肝脏损伤可恢复正常, 合并病毒性肝炎时肝损伤更重。具有一定的临床诊断和治疗指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉

背景资料

胃癌是一种临床较为常见的恶性肿瘤, 与患者生活环境、遗传、饮食习惯及幽门螺杆菌感染等多种因素有关, 具有高死亡率的特点。临床研究显示, 在亚洲地区该病发病率已成为仅次于肺癌的二号恶性肿瘤, 且呈现年轻化趋势, 严重威胁患者的生命安全。

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉, 丽水市中心医院肿瘤内科
 浙江省丽水市 323000

楼建, 主治医师, 主要从事各种消化系统肿瘤的化疗及分子靶向治疗的研究。

作者贡献分布: 课题由周月芬设计; 研究过程由楼建、周月芬、吴敏华及黄剑辉共同完成; 数据分析由楼建、吴敏华及黄剑辉共同完成; 本论文写作由楼建与吴敏华完成。

通讯作者: 周月芬, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院肿瘤内科。lszhouyf2012@qq.com
 电话: 0578-2285325

收稿日期: 2016-10-18
 修回日期: 2016-11-12
 接受日期: 2016-11-21
 在线出版日期: 2017-01-28

Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer

Jian Lou, Yue-Fen Zhou, Min-Hua Wu, Jian-Hui Huang

Jian Lou, Yue-Fen Zhou, Min-Hua Wu, Jian-Hui Huang,
 Department of Medical Oncology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yue-Fen Zhou, Chief Physician, Department of Medical Oncology, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lszhouyf2012@qq.com

Received: 2016-10-18
 Revised: 2016-11-12
 Accepted: 2016-11-21
 Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of low-molecular heparin

on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer.

METHODS

Ninety-six patients with gastric carcinoma treated at our hospital from May 2013 to December 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 48 cases in each group. The control group was treated with standard chemotherapy, and the observation group was additionally given subcutaneous injections of low molecular heparin on the basis of standard chemotherapy. Therapeutic effect, rate of complications, and renal damage index were compared between the two groups.

RESULTS

After two courses of treatment, the total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (85.42% vs 64.58%, $\chi^2 = 5.556$, $P = 0.018$); blood urea nitrogen, serum creatinine, albumin/serum creatinine ratio, and urine N-acetyl- β -D-glucosamidase/serum creatinine ratio were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.01$); and the rates of gastrointestinal reaction, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and liver and kidney dysfunction were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). However, the incidence of bleeding in the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Treatment with low-molecular heparin can obviously improve the therapeutic effect in

同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

gastric cancer patients, shorten the treatment course, and reduce the economic burden of the family, and is associated with fewer complications in gastric cancer patients. Low-molecular heparin has obvious anticoagulant effect and can improve renal function in patients with gastric cancer.

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

Key Words: Low-molecular heparin; Blood urea nitrogen; Serum creatinine; Deep vein thrombosis

Lou J, Zhou YF, Wu MH, Huang JH. Effect of low-molecular heparin on therapeutic effect and renal function in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 276-280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/276.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.276>

摘要 目的

研究低分子肝素对胃癌患者的治疗效果及其安全性, 并分析其对患者肾功能的影响。

方法

研究对象选取丽水市中心医院2013-05/2015-1收治的胃癌患者96例, 运用数字随机法将其分为对照组和观察组, 每组各48例, 对照组患者行常规化疗方法, 观察组在常规化疗的基础上, 增加低分子肝素皮下注射治疗, 比较两组患者治疗效果及并发症发生情况, 并比较两组患者治疗后肾功能损伤指标水平。

结果

治疗两个疗程后, 观察组患者总有效率明显高于对照组(85.42% vs 64.58%)($\chi^2 = 5.556$, $P = 0.018$); 且治疗后观察组患者血尿素氮、血清肌酐(serum creatinine, Cr)、白蛋白/Cr及尿N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶/Cr水平均明显低于对照组($P < 0.01$); 同时治疗后观察组患者胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组($P < 0.05$), 且两组患者出血情况发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

低分子肝素可以明显增加胃癌患者的治疗效果, 缩短患者疗程, 进而减轻患者家庭的经济负担, 且治疗后并发症少, 安全性高, 同时低分子肝素在治疗肾脏疾病方面, 具有明

显的抗凝效果, 使患者肾功能得到改善, 为胃癌患者的临床治疗提供依据。

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

关键词: 低分子肝素; 血尿素氮; 血肌酐; 深静脉血栓

核心提要: 低分子肝素用药方便, 可以抑制胃癌患者肿瘤中新生血管的形成, 并减少其血液供应, 达到延缓肿瘤转移及增殖的目的。低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗, 可以改善胃癌患者血液高凝状态, 减少治疗后并发症的发生率。

楼建, 周月芬, 吴敏华, 黄剑辉. 低分子肝素对胃癌患者治疗效果及肾功能影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 276-280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/276.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.276>

0 引言

胃癌是临床上一种常见的恶性肿瘤, 随着现在生活饮食习惯的调整, 该病的发病率呈现年轻化趋势^[1], 流行病学研究^[2]显示, 该病具有明显的地域区分, 在我国沿海地区及西北地区发病率明显高于其他地区, 其中中老年女性是该病的高发人群, 约占到总发病率的60%。且该病在发病初期临床症状不明显, 大多数患者仅伴有呕吐、恶心等普通症状, 易误诊为溃疡性疾病, 使患者错过最佳的治疗时期, 病情进一步恶化为中后期胃癌, 降低了手术切除的成功率。该病的发病原因较为复杂, 主要是由于患者生活环境、遗传、饮食习惯及幽门螺杆菌感染等多种因素有关, 具有高死亡率的特点^[3]。目前临床上常采用常规化疗的方法对胃癌患者进行救治, 但化疗会增加深静脉血栓的发生率, 加上化疗患者的机体免疫能力严重下降, 使患者生命安全受到严重威胁^[4]。临床研究显示, 低分子肝素对于胃癌患者治疗具有独特优势, 对于缓解患者病情, 延长患者生命具有重要价值, 为研究低分子肝素对胃癌患者治疗效果, 并分析其对患者肾功能的影响, 丽水市中心医院选取2013-05/2015-12收治的96例胃癌患者作为研究对象, 采用低分子肝素联合常规化疗与常规化疗, 观察两组治疗效果、并发症及肾功能损伤情况, 现将具体报告如下。

■ 研究前沿

低分子肝素可以抑制肿瘤中新生血管形成, 减少肿瘤细胞的血液供应, 同时, 低分子肝素对基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性具有抑制作用, 阻止细胞基底膜及外基质发生降解, 改善胃癌患者血液高凝状态, 减少肺栓塞和深静脉血栓的发生率。

■ 相关报道

朱民高等研究显示, 低分子肝素可以减少基质血管内皮损伤, 减少胃癌患者肿瘤细胞从血管中迁出及迁入, 减少基质金属蛋白酶的表达, 达到抑制肿瘤血管生成, 减少治疗后并发症的目的, 与本次结果中, 观察组治疗后并发症发生率明显少于对照组的结论相一致。

■ 创新盘点

本次研究中发现低分子肝素可以抑制基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性, 阻止细胞基质底膜及外基质发生降解, 抑制肿瘤细胞黏附及转移, 减少肺血栓及深静脉血栓等并发症, 使血尿素氮、血清肌酐、白蛋白/血清肌酐、尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/血清肌酐水平均显著降低。

■ 应用要点

本研究对胃癌患者的治疗进行了系统分析, 在常规化疗的基础上增加低分子肝素治疗, 可以抑制肿瘤中新生血管形成尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶/血清肌酐, 减少肿瘤细胞的血液供应, 同时低分子肝素可以抑制基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性, 减少治疗后肺血栓及深静脉血栓等并发症。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象选取丽水中心医院2013-05/2015-12收治的胃癌患者96例, 纳入标准: (1)经临床症状、胃镜下活检及细胞学检查确诊为胃癌患者; (2)卡氏评分>60分; (3)治疗前无放化疗史, 且能承受化疗患者; (4)均自愿参加并签署知情同意书。排除标准: (1)合并其他肿瘤及肿瘤出血患者; (2)合并语言及书写能力障碍患者; (3)合并心、肝、肾、肺等重要器官组织疾病; (4)合并精神类疾病, 意识障碍无法配合治疗患者。运用数字随机法将其分为对照组和观察组, 每组各48例, 对照组患者男性16例, 女性32例, 平均年龄为61.64岁±7.28岁, 平均病程7.53年±2.46年, 其中胃绒毛细胞癌患者9例, 低分化腺癌患者15例, 中分化腺癌患者13例, 黏液细胞癌患者11例; 观察组患者男性17例, 女性31例, 平均年龄为62.04岁±6.96岁, 平均病程为7.68年±2.37年, 其中胃绒毛细胞癌患者10例, 低分化腺癌患者14例, 中分化腺癌患者12例, 黏液细胞癌患者12例。两组患者在性别、年龄、病程及疾病类型等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 故具有可比性, 同时本次研究经院内伦理委员会批准同意。药物: 替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司生产); 低分子肝素(海南通用同盟药业有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者采用替吉奥联合紫杉醇治疗方案, 从第1-14天, 给予胃癌患者口服替吉奥胶囊, 根据患者体表面积决定每次服用剂量, 当体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 时服用剂量为40 mg/次, 当 $1.25\text{ m}^2<$ 体表面积 $<1.50\text{ m}^2$ 时, 服用剂量为50 mg/次, 当体表面积 $>1.5\text{ m}^2$ 时服用剂量为60 mg/次, 2次/d, 同时联合紫杉醇静脉给药, 在第1、8、15天将紫杉醇注射液加于5%葡萄糖液500 mL对患者进行滴注, 滴注3 h, 4 wk为1个治疗周期, 连续治疗2个周期; 观察组在此基础上增加低分子肝素皮下注射, 将低分子肝素5000 IU对患者进行皮下注射, 1次/d, 4 wk为1个治疗周期, 连续治疗2个周期。

1.2.2 观察指标: (1)治疗2个周期后, 比较两组患者的治疗效果差异; (2)比较2组患者治疗后肾功能损伤指标水平差异; (3)比较2组患者治疗后胃肠道反应、深静脉血栓、血小板下降

及肝肾损伤等并发症发生情况差异。

1.2.3 疗效评定: 根据世界卫生组织肿瘤病灶分类及疗效评价标准分为(1)完全缓解(complete response, CR): 所有病灶完全消失, 肿瘤标志物恢复正常; (2)部分缓解(partial response, PR): 基线病灶长径总和减少 $>30\%$; (3)疾病稳定(stable disease, SD): 基线病灶长径总和有所减少 $<30\%$, 或者基线病灶长径总和增加 $<20\%$; (3)疾病进展(progressive disease, PD): 有新病灶出现或者基线病灶长径总和增加 $>20\%$ 。总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。治疗后抽取患者静脉血对血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血肌酐(serum creatinine, Cr)进行测定, 同时采集患者尿标本测定患者微量白蛋白(albumin/serum creatinine, Alb)和N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶[尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(urine N-acetyl-beta-D-glucosamidase/serum creatinine, NAG)]/Cr水平。为了减少因为尿液稀释对检测结果造成影响, 我们选择Alb、NAG与Cr浓度比作为检测肾功能损伤指标。

统计学处理 所有统计学资料都采用SPSS21.0专业统计学软件进行数据分析, BUN、Cr、Alb和NAG水平采用mean±SD表示, 组间比较用 t 检验; 治疗效果及并发症发生率采用 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗效果比较 治疗2个疗程后, 观察组患者总有效率明显高于对照组患者总有效率(85.42% vs 64.58%)($\chi^2 = 5.556, P = 0.018$)(表1)。

2.2 2组患者治疗后肾功能损伤指标水平比较 治疗后观察组患者BUN、Cr、Alb/Cr及NAG/Cr水平均明显低于对照组($P<0.01$)(表2)。

2.3 2组患者治疗后并发症发生情况比较 观察组患者治疗后胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组($P<0.05$); 两组患者出血情况发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

3.1 胃癌患者的治疗现状 随着现代人们生活压力及工作压力的不断加剧, 加上饮食习惯不规律, 使胃癌患者成为临床上较为常见的一种

表 1 2组患者治疗效果比较 ($n = 48, n(\%)$)

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组	4(8.33)	12(25.00)	15(31.25)	17(35.42)	31(64.58)
观察组	10(20.83)	17(35.42)	14(29.17)	7(14.58)	41(85.42)
χ^2 值	5.556				
P 值	0.018				

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 2 2组患者治疗后肾功能损伤指标水平比较 ($n = 48, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	Alb/Cr(mg/mmol)	NAG/Cr(U/mmol)
对照组	7.98 \pm 3.19	85.71 \pm 6.50	14.77 \pm 2.34	3.80 \pm 0.86
观察组	4.09 \pm 1.08	65.11 \pm 5.20	9.22 \pm 1.97	2.53 \pm 0.86
t 值	3.652	7.823	5.743	3.309
P 值	0.002	0.000	0.000	0.004

BUN: 血尿素氮; Cr: 血清肌酐; Alb/Cr: 白蛋白/血清肌酐; NAG/Cr: 尿N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶/血清肌酐.表 3 2组患者治疗后并发症发生情况比较 ($n = 48, n(\%)$)

分组	胃肠道反应	深静脉血栓	肺栓塞	肝肾损伤	出血
对照组	8(16.67)	9(18.75)	8(16.67)	7(14.58)	3(6.25)
观察组	1(2.08)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	6(12.50)
χ^2 值	6.008	5.031	4.019	4.909	1.103
P 值	0.014	0.025	0.045	0.027	0.294

■名词解释

血尿素氮(BUN): 尿素氮为人体蛋白质分解代谢的产物, 90%以上通过肾脏排泄, 其余的则由肠道和皮肤排出. 当肾脏发生各种病变, 正常的排泄功能遭到破坏时, 即引起血液尿素氮浓度升高. 血液中尿素氮的含量是肾功能变化的一项重要指标; 血清肌酐(Cr): 一般认为是内生肌酐, 内生肌酐是人体肌肉代谢的产物. 在肌肉中, 肌酸主要通过不可逆的非酶脱水反应缓缓地形成肌酐, 再释放到血液中, 随尿排泄.

疾病^[5], 流行病学研究^[6]显示, 在亚洲区域该病的发病率仅次于肺癌患者, 且呈现年轻化趋势, 同时该病具有高致死率特点, 严重威胁患者的生命健康. 胃癌的发病原因尚未得到系统阐明, 可能是由于环境、遗传、饮食习惯及免疫等多种因素共同作用, 使人体内原有的癌症基因表达为胃上皮细胞的突变, 引起胃癌的发生^[7]. 该病发病初期临床症状不明显, 加上患者对胃癌这一疾病了解不足, 导致人们对该病不够重视, 往往造成治疗最佳时间延误, 研究^[8]显示, 70%的胃癌患者会发展为中晚期胃癌, 且晚期胃癌患者通常只有3 mo的生存期, 极大增加了治疗难度, 即使患者得到了及时救治, 该病仍具有较高的复发率. 如何选择一种合适的治疗方案, 改善胃癌患者的生活质量的同时, 延长其生存期, 一直是困扰肿瘤科医生的难题. 目前临床上常采用放疗化疗抗癌药物对胃癌患者进行救治, 替吉奥联合紫杉醇是临床上较为常

见的一种治疗方案, 能明显增加胃癌患者的生存期, 且不良反应患者也能忍受, 逐渐受到医患的广泛认可, 但研究^[9,10]显示, 肺栓塞和深静脉血栓是造成胃癌患者高致死率的重要原因, 而替吉奥联合紫杉醇治疗方案可以导致血液出现高凝现象, 进一步增加肺栓塞和深静脉血栓的发生率, 同时该治疗方案还会造成胃肠道反应、出血及肝肾损伤等并发症, 严重影响患者的治疗效果及治疗后生存质量.

3.2 低分子肝素在治疗胃癌方面的优势 临床研究显示, 低分子肝素对胃癌患者具有独特优势, 对于减少胃癌患者治疗后并发症发生率, 预防血栓形成具有重要意义. 低分子肝素用药方便, 可以明显抑制肿瘤中新生血管的形成, 减少肿瘤细胞的血液供应, 进而延缓肿瘤的转移及增殖^[11], 同时大量研究^[12,13]表明, 低分子肝素对基质金属蛋白酶及乙酰肝素酶的活性具有抑制作用, 并阻止细胞基底膜及外基质发生降

同行评价

本文通过探讨低分子肝素联合传统化疗方案对胃癌患者治疗效果、并发症及肾功能的影响。为胃癌的临床治疗提供了一定实验依据,具有一定的临床实用价值。写作规范,逻辑性强,可读性好,能够很好的被医生和患者理解。

解,从而抑制肿瘤细胞黏附及转移。采用低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗胃癌患者,可以明显改善患者血液高凝状态,减少肺栓塞和深静脉血栓等并发症的发生率,达到提高治疗安全性,延长患者总生存期的目的,同时也减轻了患者家庭额外经济负担^[14,15]。本次研究显示,观察组患者治疗总有效率明显少于对照组($P<0.05$),且治疗后观察组患者胃肠道反应、深静脉血栓、肺栓塞及肝肾损伤等并发症发生率均明显少于对照组($P<0.05$),而出血发生率两组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明低分子肝素联合替吉奥与紫杉醇治疗可以明显改善患者治疗效果,减少并发症发生率,出血风险也得到很好控制。同时研究还发现,治疗后观察组患者BUN、Cr、Alb/Cr及NAG/Cr水平明显低于对照组($P<0.01$),表明该治疗方案可以明显减轻胃癌患者肾功能损伤,提高治疗安全性。但本次研究由于研究例数较少,对于低分子肝素与出血并发症发生率相关性方面没有得到有效的证实,需要在以后的临床治疗中进行更加详细的研究。

总之,低分子肝素可以明显增加胃癌患者的治疗效果,缩短患者疗程,从而减轻患者家庭的经济负担,且治疗后并发症少,安全性高,同时低分子肝素在治疗肾脏疾病方面,具有明显的抗凝效果,使患者肾功能得到改善,为胃癌患者的临床治疗提供依据。

参考文献

- 郭欣, 范士英, 赵宝华. 细胞因子基因多态性与胃癌的研究进展. 河北医科大学学报 2014; 35: 121-123
- 孙盼盼, 刘莉, 平智广, 戚敏杰, 陈燕子, 卢明, 付晓丽. 不同地区癌症发病分布特征及聚类分析. 中国癌症杂志 2016; 26: 499-507
- Lim JH, Lee DH, Shin CM, Kim N, Park YS, Jung HC, Song IS. Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1639-1645 [PMID: 25469063 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.12.1639]
- Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, Carrier M.

Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2015; 135: 298-302 [PMID: 25491940 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.020]

- 刘娜, 王新. 胃癌围手术期化疗的现状与进展. 中华胃肠外科杂志 2015; 4: 1671-1674
- Boku N, Muro K, Machida N, Hashigaki S, Kimura N, Suzuki M, Lechuga M, Miyata Y. Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 2014; 32: 261-270 [PMID: 23665950 DOI: 10.1007/s10637-013-9948-5]
- Miyake K, Ishimoto T, Sugihara H, Eto K, Izumi D, Kurashige J, Hiyoshi Y, Iwagami S, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Abstract 198: Helicobacter pylori infection via miR-328 suppression and CD44 expression in gastric mucosa causes gastric cancer initiation and progression. *Cancer Research* 2015; 75: 198-198 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-198]
- 孙洪鑫, 邹文斌, 廖专, 李兆申. 中国早期胃癌临床病理特点. 中国实用内科杂志 2014; 34: 631-634
- 朱正纲. 紫杉醇与替吉奥联合防治胃癌腹膜转移的临床疗效. 中华胃肠外科杂志 2015; 3: 1671-1674
- 贾锋, 苗军程, 刘元建, 侯美英, 孙雷, 杜艳芳. 替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌40例疗效观察. 山东医药 2014; 34: 82-83
- Choi SH, Shim JH, Park CH, Song KY. Low molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in patients undergoing gastric cancer surgery: an experience from one Korean institute. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 22-27 [PMID: 24761403 DOI: 10.4174/astr.2014.86.1.22]
- Obi AT, Diaz JA, Ballard-Lipka NL, Roelofs KJ, Farris DM, Lawrence DA, Henke PK, Wakefield TW. Low-molecular-weight heparin modulates vein wall fibrotic response in a plasminogen activator inhibitor 1-dependent manner. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014; 2: 441-450.e1 [PMID: 25419511 DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.02.004]
- Chen Y, Peng J, Han M, Omar M, Hu D, Ke X, Lu N. A low-molecular-weight heparin-coated doxorubicin-liposome for the prevention of melanoma metastasis. *J Drug Target* 2015; 23: 335-346 [PMID: 25541466 DOI: 10.3109/1061186X.2014.996760]
- 朱民高, 张红, 王吉, 封芳, 朱虹. 低分子肝素联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 378-380
- Lopez AS, Guerrero RM, Hernández TE, Palomares LJ, Candelera RO. Long-term low molecular weight heparin treatment in cancer associated venous thromboembolism patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 2476-2476 [DOI: 10.1183/13993003]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察

孙久庆, 周俊, 郑儒君

孙久庆, 周俊, 郑儒君, 浙江省桐乡市第二人民医院重症监护室 浙江省桐乡市 314511

孙久庆, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗重症胰腺炎的研究。

作者贡献分布: 此课题由孙久庆、周俊及郑儒君设计; 临床资料由周俊与郑儒君收集整理; 数据分析与论文写作由孙久庆与周俊完成; 文章修改及审阅由孙久庆完成。

通讯作者: 孙久庆, 主治医师, 314511, 浙江省嘉兴市桐乡市崇福镇青阳路42号, 浙江省嘉兴市桐乡市第二人民医院重症监护室. 18267973375@163.com

收稿日期: 2016-10-15

修回日期: 2016-11-22

接受日期: 2016-12-05

在线出版日期: 2017-01-28

Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis

Jiu-Qing Sun, Jun Zhou, Ru-Jun Zheng

Jiu-Qing Sun, Jun Zhou, Ru-Jun Zheng, Intensive Care Unit, the Second People's Hospital of Tongxiang City, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jiu-Qing Sun, Attending Physician, Intensive Care Unit, Tongxiang Second People's Hospital, 42 Qingyang Road, Chongfu Town, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China. 18267973375@163.com

Received: 2016-10-15

Revised: 2016-11-22

Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Taohe

Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

One hundred and twenty-four SAP patients treated at our hospital from June 2012 to June 2016 were randomly divided into either a control or an observation group ($n = 62$ each). The control group received ulinastatin injection alone, while the observation group was treated with Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin injection. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were measured before treatment and on days 3, 7, and 14 after treatment in both groups. After treatment, clinical efficacy, symptom improvement, and complications were compared for the two groups.

RESULTS

Times to the relief of abdominal pain, abdominal distention, recovery of normal bowel sounds, first flatus, and first anal defecation, and hospitalization days were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6 and TNF- α , and APACHE II scores on days 3, 7 and 14 were significantly lower, and those of IL-10 were significantly higher in the observation group than in the control group. The incidence of complications such as shock, acute respiratory distress syndrome, and acute renal failure was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate of the observation group was

背景资料

现代医学认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活,继而破坏正常的胰腺腺泡细胞,并释放大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6等炎症因子,不仅加重胰腺组织损伤,同时导致发生全身炎症反应综合征。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用,从而有效缓解SAP的病程进展。大黄单药、承气汤及清胰汤等复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效。因此本研究采用了桃核承气汤联合乌司他丁的中西医结合的治疗方法。

同行评议者

孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科; 张淑坤, 副研究员, 南开医院急腹症研究所, 细胞及分子生物学实验室

■ 研发前沿

桃核承气汤中的大黄能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和减少细菌移位的发生率, 加速内毒素随肠道内容物排泄, 减少炎症因子的产生和吸收入血, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生, 同时研究显示桃核承气汤中的大黄及桃仁均有改善胰腺微循环的作用, 从而有效的保护胰腺组织, 减少胰腺组织的坏死, 继而减轻炎症反应。

significantly higher than that of the control group (93.6% vs 80.6%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin can significantly improve serum and clinical parameters and reduce the incidence of complications in SAP patients.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Taohe Chengqi decoction; Ulinastatin

Sun JQ, Zhou J, Zheng RJ. Clinical efficacy of Taohe Chengqi decoction plus ulinastatin for patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 281-286 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.281>

摘要

目的

探讨桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效。

方法

2012-06/2016-06在桐乡市第二人民医院就诊的124例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各62例。对照组患者接受常规治疗基础上加用乌司他丁, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受桃仁承气汤经鼻空肠注入(2次/d), 2组的疗程均为2 wk。比较治疗前及治疗第3、7、14天2组患者血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10水平及急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)的变化, 治疗结束后, 评估2组患者治疗临床症状改善情况, 并发症发生情况及有效率。

结果

观察组患者的腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间及住院时间均较对照组缩短(均 $P < 0.05$)。观察组患者在第3、7、14天血清中TNF- α 、IL-6及APACHE II评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组患者在休克、急性呼吸窘迫综合征、急性肾功能衰竭及病死率方面均低于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组患者的总有

效率可达93.6%明显高于对照组的80.6%(均 $P < 0.05$)。

结论

桃核承气汤联合乌司他丁治疗SAP有较好的疗效, 能够改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 桃核承气汤; 乌司他丁

核心提要: 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取得较好的效果, 改善患者的临床症状和相关并发症, 同时可降低血清促炎因子肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-6的水平, 升高抑炎因子IL-10的水平。

孙久庆, 周俊, 郑儒君. 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 281-286 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.281>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%^[1,2]。近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率。本研究旨在探讨桃核承气汤联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-06/2016-06期间桐乡市第二人民医院消化科、重症医学科收治的124例SAP患者, 入选标准: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)所有患者经诊断符合急性重症胰腺炎诊断标准^[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有。SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, 急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)在8分或8分以上, BalthazarCT分级在II级或II级以上。排除标准: (1)伴发其他疾病, 如肿瘤等其他慢性病终末期; (2)免疫

表 1 2组患者一般资料的比较 ($n = 62$)

分组	性别		年龄 (mean \pm SD, 岁)	发病原因				Ranson评分 (mean \pm SD)	CT分级评分 (mean \pm SD)	APACHE II 评分 (mean \pm SD)
	男	女		酒精性	胆源性	饱餐性	其他			
观察组	33	29	45.4 \pm 5.6	25	20	7	10	4.65 \pm 1.18	3.65 \pm 0.38	17.94 \pm 5.87
对照组	37	25	44.3 \pm 4.9	27	21	6	8	4.52 \pm 1.23	3.76 \pm 0.42	17.56 \pm 5.62

APACHE II: 急性生理与慢性健康评分 II.

功能低下或者免疫功能缺陷者; (3) 胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病. 数字表法随机将124例患者分成对照组和桃核承气汤组治疗组, 每组各62例, 其中对照组男37例, 女25例, 年龄为26-76岁, 平均年龄为44.3岁 \pm 5.3岁, 病因: 酒精性27例, 胆源性21例, 饱餐性6例, 其他8例; 桃核承气汤治疗组(观察组)患者男33例, 女29例, 年龄29-74岁, 平均年龄为45.4岁 \pm 5.6岁, 病因: 酒精性25例, 胆源性20例, 饱餐性7例, 其他10例. 2组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、BalthazarCT分级、APACHE II 评分等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1).

1.2 方法 2组患者在入院后均给予禁食、胃肠减压、纠正水、电解质紊乱、抑制胃酸、抗感染、奥曲肽、乌司他丁抑制胰酶分泌等常规治疗, 桃核承气汤治疗组(观察组)患者在上述治疗的基础上予以桃核承气汤经鼻空肠管注入, 桃核承气汤: 桃仁15 g, 大黄(后下)15 g, 桂枝8 g, 芒硝8 g, 甘草8 g. 水煎服, 1剂/d, 浓煎300 mL汁液, 分2次经鼻空肠注入, 疗程为14 d. 待患者肠功能恢复后, 同时予以经鼻空肠管肠内营养.

1.3 观察指标和临床疗效 痊愈: 7 d内症状及体征消失, 且实验室指标(血清淀粉酶、CT评分标准或B超检查)恢复正常; 显效: 7 d内症状及体征消失, 实验室指标明显改善. 合并症未完全消失, 或APACHE分数降低50%以上. 有效: 10 d内临床症状体征好转, 相关辅助检查指标及影像检查包括CT, 较入院时有些恢复, 但未恢复正常, 或APACHE分数降低未达50%. 无效: 10 d内临床症状、体征无改变, 或加重转手术治疗者, 或APACHE分数降低未达30%. 死亡: 指病情恶化, 进而死亡^[1].

比较2组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间、住院时间和患者在治疗后第3、7、14

天血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10及APACHE II 评分. 同时比较治疗过程中相关并发症[休克、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官功能障碍综合征、肾衰竭、胰腺囊肿]和病死率.

统计学处理 采用SPSS15.0统计分析软件. 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便及住院时间的比较 本研究结果显示观察组患者在腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便及住院时间上均低于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表2).

2.2 2组患者外周血中TNF- α 、IL-6、IL-10水平及APACHE II 评分的比较 我们研究发现2组患者治疗前外周血中TNF- α 、IL-6、IL-10水平及APACHE II 评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 观察组和对对照组在治疗的第3、7、14天血清中TNF- α 、IL-6及APACHE II 评分均较治疗前明显降低, 2组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(均 $P < 0.05$), 观察组患者在治疗的第3、7、14天血清中TNF- α 、IL-6及APACHE II 评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(均 $P < 0.05$, 表3).

2.3 2组患者其他相关并发症及病死率的比较 我们研究发现桃核承气汤组患者(观察组)在休克、ARDS、急性肾功能衰竭发生率及病死率方面均低于对照组(均 $P < 0.05$, 表4).

2.4 2组患者治疗疗效的比较 本研究发现桃核承气汤组(观察组)患者的总有效率为93.6%明显高于对照组患者的80.6%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表5).

■ 相关报道

本研究显示核仁提取物能明显降低急性胰腺炎大鼠血中TNF- α 、IL-6水平, 同时对大鼠肠道屏障具有保护作用. 桃核承气汤能明显减少重症胰腺炎大鼠TNF- α 、IL-6的释放, 提高IL-10水平.

■ 创新盘点

本文采用桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取到较好的效果治疗重症胰腺炎,发现桃核承气汤联合乌司他丁可通过减轻细菌移位及炎症因子的释放,从而减轻胰腺组织损伤,降低相关并发症发生,提高临床治疗效果。

表 2 2组相关指标的比较 (n = 62, mean ± SD, d)

分组	腹痛缓解	腹胀缓解	肠鸣音恢复	肛门排便	住院时间
观察组	3.15 ± 1.27 ^a	4.42 ± 2.05 ^a	0.64 ± 0.15 ^a	0.94 ± 0.28 ^a	14.28 ± 1.25 ^a
对照组	5.67 ± 1.87	6.72 ± 2.17	1.54 ± 0.33	1.86 ± 0.43	16.54 ± 1.42

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 2组患者血清中TNF-α、IL-6、IL-10水平及APACHE II 评分的比较 (n = 62, mean ± SD)

分组	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)	APACHE II 评分(分)
观察组				
治疗前	35.94 ± 12.57	80.73 ± 22.53	42.73 ± 12.53	17.94 ± 5.87
第3天	29.31 ± 11.32 ^{ac}	64.61 ± 19.24 ^{ac}	98.45 ± 24.37 ^{ac}	14.16 ± 3.14 ^{ac}
第7天	20.24 ± 10.13 ^{ac}	54.32 ± 16.19 ^{ac}	158.76 ± 30.65 ^{ac}	10.43 ± 2.29 ^{ac}
第14天	10.12 ± 4.56 ^{ac}	44.46 ± 12.36 ^{ac}	135.76 ± 27.42 ^{ac}	6.52 ± 1.58 ^{ac}
对照组				
治疗前	34.14 ± 12.65	79.94 ± 21.67	41.96 ± 11.87	17.56 ± 5.67
第3天	31.71 ± 12.12 ^c	69.78 ± 20.54 ^c	89.45 ± 20.34 ^c	15.98 ± 4.14 ^c
第7天	23.18 ± 11.15 ^c	60.65 ± 18.35 ^c	107.56 ± 27.63 ^c	12.71 ± 3.12 ^c
第14天	13.54 ± 5.72 ^c	51.65 ± 15.42 ^c	78.63 ± 14.26 ^c	9.23 ± 1.89 ^c

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 本组患者入院第1天. APACHE II: 急性生理与慢性健康评分 II; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

表 4 2组其他相关并发症及病死率的比较 (n = 62, n(%))

分组	休克	ARDS	MODS	肾衰竭	胰腺囊肿	死亡人数
观察组	9(14.5) ^a	7(11.3) ^a	1(1.6)	5(8.0) ^a	1(1.6)	3(4.8) ^a
对照组	21(33.7)	20(32.3)	3(4.8)	11(17.7)	3(4.8)	8(12.9)

^aP<0.05 vs 对照组. ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; MODS: 多器官功能障碍综合征

表 5 2组疗效的比较 (n = 62, n(%))

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	37(60.7)	12(19.4)	9(14.5)	4(6.4)	59(93.6) ^a
对照组	33(53.2)	9(14.5)	8(12.9)	12(19.4)	50(80.6)

^aP<0.05 vs 对照组.

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于“腹痛、脾脏痛、厥心痛”的范畴. 其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, 重症胰腺炎进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状^[4]. 现代医学认为SAP的发病机制尚未完全明确,

多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量的TNF-α、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织损伤, 同时导致发生全身炎症反应综合征, 病情较重者可伴有器官功能障碍的疾病^[5]. 乌司他丁为蛋白酶抑制剂, 具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用, 从而有效缓解SAP的病程进展^[6,7]. 目前研究显示大黄单药、承气汤及

清胰汤等复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效。桃核承气汤中的桃仁润肠通便、活血逐瘀, 大黄通腑泄热, 为君; 桂枝通络活血, 芒硝泄热软坚为臣; 炙甘草缓急止痛, 调和诸药为佐使, 全方具有通腑泄热、活血逐瘀的功效。因此本研究采用了桃核承气汤联合乌司他丁的中西医结合的治疗方法。

研究^[8-10]证实桃核承气汤中的大黄能不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护肠道黏膜, 增加肠道黏膜血流灌注, 缓解其缺血缺氧状态, 有利于肠黏膜的修复, 维持肠道黏膜屏障功能, 增加双歧杆菌及乳酸杆菌, 减少大肠杆菌, 减少细菌移位的发生率, 加速内毒素随肠道内容物排泄, 减少炎症因子的产生和吸收入血, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生。同时研究^[11,12]显示桃核承气汤中的大黄及桃仁均有改善胰腺微循环的作用, 从而有效的保护胰腺组织, 减少胰腺组织的坏死。杨荣源等^[13]研究显示桃核承气汤对脓毒血症大鼠的肝脏及小肠具有保护作用。本研究使用的桃核承气汤中大黄和核仁合用, 具有增大疗效的作用, 同时本研究结果显示中西医结合治疗组的治疗有效率明显高于单独西医治疗组, 且腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间、住院时间、并发症发生率(休克、ARDS、急性肾功能衰竭)及病死率等均低于单纯西医治疗组, 这与国内其他以大黄及承气汤为主导的中西医结合治疗重症胰腺炎的研究结果一致^[14,15], 表明桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎能够改善治疗效果, 减少相关并发症。

在急性胰腺炎时胰腺组织和其他器官组织损伤的发生发展中, 炎症反应扮演了重要角色, 其中TNF- α 最早出现, 继而引发促炎症因子IL-1、IL-6等“瀑布”样释放和相关基因表达的增加, 减少了抑制性炎症因子IL-10的产生及释放, 加重了炎症反应的程度, 直接或间接损伤组织, 产生相关症状及并发症。王桂华等^[16]研究显示核仁提取物能明显降低急性胰腺炎大鼠血中TNF- α 、IL-6水平, 同时对大鼠肠道屏障具有保护作用。同时研究^[17-20]显示大黄能够通过上调 β -arrestin基因表达、弱化TLR-IL-1R信号系统的作用, 进而降低NF- κ B活性, 减少了TNF- α 、IL-6等细胞因子的产生和释放, 增加了IL-10的水平, 从而减轻炎症反

应。钟健等^[21]研究显示桃核承气汤能明显减少重症胰腺炎大鼠TNF- α 、IL-6的释放, 提高IL-10水平。梁鹤等^[22]研究显示桃核承气汤单用及与奥曲肽合用均可降低重症胰腺炎大鼠血中TNF- α 及IL-6含量。本研究发现观察组和对照组在治疗的第3、7、14天血清中TNF- α 、IL-6及APACHE II评分均较治疗前明显降低, 2组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(均 $P<0.05$), 说明2组治疗均有效果, 但桃核承气汤组治疗的第3、7、14天血清中TNF- α 、IL-6均低于对照组, 同时桃核承气汤组患者血清中TNF- α 、IL-6下降速度高于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组, 这与兰万成等^[23]的研究结果一致: 桃核承气汤能降低脓毒血症大鼠血中的TNF- α 、IL-6水平, 上述结果表明桃核承气汤联合乌司他丁能明显降低重症胰腺炎患者血清中的促炎症因子TNF- α 、IL-6等, 增加抑炎因子IL-10, 从而减轻炎症反应。

总之, 桃核承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎可以取到较好的效果, 改善患者的临床症状和相关并发症, 同时可降低血清促炎因子TNF- α 、IL-6的水平, 升高抑炎因子IL-10的水平。

4 参考文献

- Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]
- Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]
- 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). *中国中西医结合外科杂志* 2007; 13: 232-237
- 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1826-1831
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- Ma T, Kang C, Shao H, Qi Q, Hu W. Protective effects of ulinastatin on proliferation and cytokine release of splenocytes from rats with severe acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 2006; 38: 445-450 [PMID: 16912483 DOI: 10.1159/000095087]
- Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on severe acute pancreatitis treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-376 [PMID: 23514667 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc]
- 李鑫, 韩奕, 杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 141-143

同行评价

本文从临床症状和血清学指标观察了桃核承气汤联合乌司他丁治疗SAP的临床疗效, 体现了中西医结合治疗危重症的优势, 研究设计较合理, 具有一定的新颖性和推广应用价值。

- 9 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 社奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 212-214
- 10 李燕, 姚萍, 邓一芸, 廖如亦, 席利力, 吴浩. 大黄对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的作用研究. *中华胰腺病杂志* 2014; 14: 128-130
- 11 余少鸿, 雷正明, 张培明, 陈永兵. 大黄素对大鼠重症胰腺炎TNF- α 、IL-6及胰腺腺泡细胞凋亡的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2003; 9: 59-61
- 12 兰涛, 陈辉, 孙清森, 陈宝春, 李志娟. 桃仁提取物对重症急性胰腺炎大鼠微循环障碍的影响及其作用机制研究. *中药材* 2015; 38: 354-357
- 13 杨荣源, 王大伟, 李际强, 刘云涛, 黄宏强. 桃核承气汤对脓毒症大鼠不同脏器组织损伤的影响. *世界科学技术: 中医药现代化* 2013; 15: 1921-1927
- 14 李津金, 芮庆林. 大承气汤加味治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 6-10
- 15 黄萍, 李永红, 黄宗文, 薛平, 郭佳, 游真, 何馥倩. 分析中西医结合治疗重症急性胰腺炎2271例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3549-3552
- 16 王桂华, 兰涛, 吴向军, 陈宝春, 孙清森, 陈辉. 桃仁提取物对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能及炎症反应的影响. *中药材* 2014; 37: 2267-2270
- 17 Li HL, Chen HL, Li H, Zhang KL, Chen XY, Wang XW, Kong QY, Liu J. Regulatory effects of emodin on NF-kappaB activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Int J Mol Med* 2005; 16: 41-47 [PMID: 15942676 DOI: 10.1007/s00894-004-0218-5]
- 18 Yao WY, Zhou YF, Qian AH, Zhang YP, Qiao MM, Zhai ZK, Yuan YZ, Yang SL. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor-kB activation resulting in antioxidation. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1416-1420 [PMID: 25351888 DOI: 10.3892/mmr.2014.2789]
- 19 Ni Q, Zhang W, Sun K, Yin C, An J, Shang D. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome. *Biomed Rep* 2014; 2: 63-68 [PMID: 24649070 DOI: 10.3892/br.2013.178]
- 20 Ding JL, Li Y, Zhou XY, Wang L, Zhou B, Wang R, Liu HX, Zhou ZG. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res* 2009; 58: 783-790 [PMID: 19434478 DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0]
- 21 钟健, 刘丽, 刘大晟, 徐云生, 吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎模型大鼠炎症因子的调控作用及机制. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3223-3226
- 22 梁鹤, 吴峰, 司东明, 梁焱, 李宁. 桃核承气汤联合奥曲肽防治大鼠重症急性胰腺炎并发腹腔高压. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3427-3432
- 23 兰万成, 石丽飞, 李际强. 桃核承气汤对脓毒症(血瘀腑实证)患者血清炎症因子水平的影响. *时珍国医国药* 2013; 24: 885-886

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.

层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度

刘兰芹, 叶丽, 黄燕君

刘兰芹, 建德市第一人民医院急诊科 浙江省杭州市 311600

叶丽, 建德市第一人民医院护理部 浙江省杭州市 311600

黄燕君, 建德市第一人民医院内科 浙江省杭州市 311600

刘兰芹, 主管护师, 主要从事急救护理或者快速康复护理的研究.

作者贡献分布: 本文由刘兰芹设计; 研究过程与数据整理由刘兰芹、叶丽及黄燕君共同完成; 文章由刘兰芹写作完成.

通讯作者: 刘兰芹, 主管护师, 311600, 浙江省杭州市建德市严州大道599号, 建德市第一人民医院急诊科.
282748077@qq.com
电话: 0571-64096635

收稿日期: 2016-10-20
修回日期: 2016-11-07
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2017-01-28

Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding

Lan-Qin Liu, Li Ye, Yan-Jun Huang

Lan-Qin Liu, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Li Ye, Department of Nursing, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Yan-Jun Huang, Department of Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lan-Qin Liu, Nurse-in-Charge,

Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Jiande City, 599 Yanzhou Avenue, Jiande City, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China. 282748077@qq.com

Received: 2016-10-20

Revised: 2016-11-07

Accepted: 2016-11-14

Published online: 2017-01-28

Abstract AIM

To evaluate the clinical effects of graded nursing in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

From March 2012 to June 2015, 150 patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding at our hospital were assigned to either an intervention group ($n = 75$) or a control group ($n = 75$). Patients in the control group were given routine care alone, while patients in the experimental group was given routine care plus graded nursing intervention. Clinical parameters such as blood urea nitrogen, hemoglobin, and Blatchford risk score (BRS) at 5 wk after nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing care, the levels of blood urea nitrogen, hemoglobin and BRS were significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). Mean heart rate did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The rebleeding rate was significantly lower in the experimental group

背景资料

上消化道出血临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等。主要表现为呕血和黑便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理死亡率可高达10%。

同行评议者

张丽, 副教授, 副主任护师, 郑州大学第二附属医院

■ 研究前沿

临床干预层次化护理的最佳方式并未确定, 探究急性非静脉曲张性上消化道出血患者的最佳层次化处理方法尤为重要。

than in the control group (4.00% vs 14.67%, $P < 0.05$). The percentage of patients with normal blood urea nitrogen (3.3-6.4 mmol/L) did not differ significantly between the experimental group and control group (18.7% vs 9.3%, $P > 0.05$). The rate of patient's satisfaction and nursing compliance were significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Graded nursing can significantly improve the clinical condition of patients and reduce re-bleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding.

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

Key Words: Graded nursing; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Intervention

Liu LQ, Ye L, Huang YJ. Clinical effects of graded nursing in patients with acute non-varicose upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 287-292 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/287.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.287>

摘要

目的

探讨层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者布拉奇福德(Blatchford risk score, BRS)评分及护理满意度研究。

方法

选取2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例, 随机分为干预组75例, 对照组75例。对照组的患者仅进行常规护理, 实验组患者除常规护理之外采取临床层次化护理干预措施。在护理5 wk后对两组患者护理前后的血尿素氮、血红蛋白、BRS评分进行比较分析, 评价干预处理效果。

结果

干预组患者经临床层次化护理后血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组, 且对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组与干预组心率均值相比($96.33 \text{ bpm} \pm 5.89 \text{ bpm}$ vs $97.54 \text{ bpm} \pm 5.45 \text{ bpm}$), 差异并无统计学意义($P > 0.05$)。干预组患者再出血率低于对照组(4.00% vs 14.67%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。血尿素氮正常(3.3-6.4 mmol/L)患者

共有14例(18.7%), 异常的患者($> 6.4 \text{ mmol/L}$)有61例(81.3%); 75例对照组患者中血尿素氮含量正常7例(9.3%), 异常68例(90.7%)。经过 χ^2 检验, 两组患者的差异并无明显差异($P > 0.05$)。干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行层次化干预处理可以显著改善患者的临床状况, 降低再出血几率, 值得在临床上推广应用。

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

关键词: 临床层次化护理; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 干预效果

核心提要: 对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行临床层次化护理干预, 可提高患者的满意度, 显著改善临床指标, 降低患者再出血风险, 提高患者满意度, 临床层次化护理最佳方式并未确定, 探究最佳层次化处理方法尤为重要。

刘兰芹, 叶丽, 黄燕君. 层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者BRS评分及护理满意度. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 287-292 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/287.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.287>

0 引言

上消化道出血是指屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血^[1-3]。急性的非静脉曲张性上消化道出血则是指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血^[4-6]。临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等。主要表现为呕血和粪便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理死亡率可高达10%^[7]。大量研究^[8-10]表明, 对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行临床层次化护理干预, 可以大大提高患者的满意度, 显著改善患者的临床指标, 降低患者的再出血风险, 提高患者的满意度, 临床效果明显。但临床干预层次化护理的最佳方式并未确定, 探究急性非静脉曲张性上消化道出血患者的最佳层次化处理方法尤为重要。本研究

■ 相关报道

急性上消化道出血性患者, 男性患者略高于女性, 这可能与男性患者不规律的饮食习惯或吸烟酗酒等恶习有关。患者中老年人所占比例有所上升, 且老年人引发再出血几率更高, 因此应对老年人特别关注。

对2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例随机分为干预组75例, 对照组75例, 对干预组进行层次化干预处理, 取得了良好的疗效, 现报导如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2015-06在建德市第一人民医院治疗的急性非静脉曲张性上消化道出血患者150例, 随机分为干预组75例, 对照组75例. 干预组中男性38例, 女性37例, 年龄范围为25-70岁, 平均年龄 42.6 ± 2.7 岁. 对照组中男性40例, 女性35例, 年龄范围为23-71岁, 平均年龄 42.4 ± 2.6 岁. 两组患者在治疗前均签订知情同意协议, 且各项临床指针、临床资料等大致相同, 相比无统计学意义($P > 0.05$), 具有比较价值. 病例纳入标准: (1)经检测患急性非静脉曲张性上消化道出血患者; (2)无言语功能障碍正常交流者; (3)患者在治疗之前均签订知情同意协议. 病例排除标准: (1)患者具有严重的躯体疾病或生理障碍; (2)静脉曲张性上消化道出血; (3)其他疾病等导致的内部出血; (4)急性大出血入院后病例.

1.2 方法

1.2.1 研究内容: 患者一般情况: 本实验研究内容包括患者的姓名、性别、民族、年龄、学历、职业等社会人口学特征以及吸烟史、酗酒史、既往出血史等其他基本数据; 疾病情况: 患者的首发症状、并发症等; 实验室资料检查: 患者心率、收缩压、血红蛋白、血尿素氮.

1.2.2 判断评估标准: 患者的布拉奇福德(Blatchford risk score, BRS)评分标准: 血红蛋白的分值: 女性分别为1分和6分, 男性为1、3、6分; 收缩压为1、2、3分; 血尿素氮分值为2、3、4、6分. 其他表现主要有黑便、脉搏、肝脏疾病、昏厥、心力衰竭等, 其分值分别为1、1、2、2、2分. 若积分高于6分, 则属于中高危患者组, 若积分低于6分, 则属于低危患者组.

1.2.3 护理措施: 对照组的患者采取传统型护理方法, 干预组的患者临床层次化护理与传统型护理同时使用. 在护理5 wk后, 对两组患者护理前后的血尿素氮、血红蛋白、BRS分别进行比较分析, 评价干预处理的作用效果. 对干预组的患者进行临床层次化护理, 对低危组患者的护理方法: (1)通过发放健康知识手册、进

行健康讲座等方法对患者进行书面或口头方式的健康教育, 普及健康知识, 让患者对自己的症状有一定的了解, 让患者的自我护理能力有所提高; (2)对患者进行心理健康教育, 降低患者对疾病的恐惧、焦虑等心理, 提高其对治愈的信心; (3)对患者的病情进行实时检测, 并让患者按照医嘱服药; 对高危组患者的护理方法: (1)出血期护理, 配合医生的抢救工作, 做好患者的思想工作, 并在患者的生活方面进行护理, 详细记录患者的生命体征; (2)早期预防性治疗, 当患者出现恶心、呕吐、血压不稳等休克体征时, 及时通知医生进行早期预防性治疗; (3)及时预防再出血现象的发生, 若患者出现腹胀、胃部不适等现象时, 应及时告知医生. 对照组的患者采取常规护理方法, 两组患者在护理相同的时间后对各组血尿素氮、血红蛋白、BRS、患者满意程度等指标分别进行比较分析, 评价干预处理的作用效果.

统计学处理 在本研究中, 层次化护理的指标采取急性非静脉曲张性患者的再出血率, 并以此来估计本次研究的样本含量. 本课题的全部数据均汇总到Excel表格中, 采用SPSS20.0软件进行处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 用%表示, 计量数据用两独立样本 t 检验, 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 比较试验结束后干预组和对照组患者血尿素氮、血红蛋白等指标的评价情况, 结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者护理前后临床指标比较 干预组的患者在经过临床层次化护理后的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组, 且对比差异具有统计学意义($P < 0.05$). 干预处理后男女患者的血红蛋白处于正常范围的患者比例远大于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$). 除此之外, 干预组患者再出血危险性也远小于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患者心率比较 在75例患者中, 经过两独立样本检验, 对照组与干预组心率均值相比($96.33 \text{ bpm} \pm 5.89 \text{ bpm}$ vs $97.54 \text{ bpm} \pm 5.45 \text{ bpm}$), 差异并无统计学意义($P > 0.05$, 表2).

2.3 2组患者再出血率比较 实验结果显示, 干预组患者的再出血率低于对照组患(4.00% vs 14.67%), 且对比差异具有统计学意义

应用要点

采用BRS评分系统对患者患病严重程度评估, 根据评估结果行层次化护理. 对中高患者组患者采取出血期护理、早期预防性治疗等方式, 改善患者生命体征, 降低患者再出血发生率, 提高了患者康复的几率以及护理满意度.

■名词解释

上消化道出血: 指屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血, 是一种死亡率很高的内科急症, 可由多种因素诱发。

表 1 干预组与对照组患者血红蛋白、血尿素氮、BRS评分比较 (n = 75, mean ± SD)						
分组	血红蛋白(g/L)		血尿素氮(mmol/L)		BRS(分)	
	护理前	护理后	护理前	护理后	护理前	护理后
干预组	111.5 ± 4.6	130.8 ± 8.9	15.8 ± 6.6	3.3 ± 1.6	7.7 ± 1.4	2.7 ± 0.4
对照组	111.7 ± 4.5	120.7 ± 5.1	15.7 ± 6.8	8.1 ± 3.9	7.8 ± 1.3	5.0 ± 1.2
t值	0.11	6.47	0.18	10.62	0.29	15.46
P值	0.93	0.00	0.87	0.00	0.78	0.00

BRS: 布拉奇福德评分。

表 2 2组患者的生命体征比较				
指标	干预组	对照组	t值	P值
收缩压(mmHg)	105.23 ± 12.66	106.45 ± 12.98	-1.154	0.286
舒张压(mmHg)	87.62 ± 7.73	86.79 ± 7.89	-0.701	0.497
心率(bpm)	97.54 ± 5.45	96.33 ± 5.89	-0.201	0.876

表 3 干预组和对照组再出血率比较						
再出血情况	干预组		对照组		χ^2 值	P值
	n	发生率(%)	n	发生率(%)		
再出血	3	4.00	11	14.67	4.478	0.031
未出血	72	96.00	64	85.33		

表 4 2组患者的血红蛋白和血尿素氮的比较						
分组	干预组		对照组		χ ² 值	P值
	n	构成比(%)	n	构成比(%)		
血尿素氮(mmol/L)					1.726	0.138
正常(3.3-6.4)	14	18.7	7	9.3		
异常(>6.5)	61	81.3	68	90.7		
血红蛋白(g/L)					0.268	0.865
男						
120-129	4	10.5	5	12.5		
100-119	8	21.1	7	17.5		
<100	26	68.4	28	70.0		
女					0.196	0.625
100-119	10	27.0	6	17.1		
<100	27	73.0	29	82.9		

($P < 0.05$, 表3)。
2.4 2组患者血红蛋白和血尿素氮比较 在75例试验组患者中, 血尿素氮正常(3.3-6.4 mmol/L)的患者共有14例(18.7%), 异常的患者(>6.4 mmol/L)有61例(81.3%); 75例对照组患者中血尿素氮含量正常的共有7例(9.3%), 异常的有68例(90.7%)。经过 χ^2 检验, 两组患者的差异并无明显差异

($P > 0.05$, 表4)。经检验, 两组患者在血红蛋白方面的差异并无统计学意义($P > 0.05$, 表4)。
2.5 2组患者护理满意度、护理依从性比较 分别对干预组和实验组患者的护理满意度、护理依从性指标进行比较, 结果显示, 干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表5)。

表 5 两组患者的护理满意度、护理依从性比较 ($n = 75, n(\%)$)

分组	护理满意度	护理依从性
干预组	69(92.00)	67(89.33)
对照组	34(45.33)	36(48.00)
χ^2 值	25.48	16.87
P 值	0.00	0.00

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血是一种死亡率很高的内科急症,可由多种因素诱发^[11-13]。某些血管性疾病、全身性疾病、感染等均可引发急性肺静脉曲张性上消化道出血,并且该病具有较高的预后差异。根据患者的年龄、失血量等标准可以把该病分为重度、中度和轻度三种类型^[14,15]。患者血红蛋白浓度和再出血发生的概率密切相关,患者血红蛋白浓度越低,越容易引发再次出血^[16]。研究数据显示,患急性上消化道出血性患者的性别方面,男性患者略高于女性,这可能与男性患者不规律的饮食习惯或吸烟酗酒等恶习有关,因此男女比例较高。除此之外,患者中老年人所占的比例也较以往有所上升,且老年人引发再出血的几率更高,因此应对老年人特别关注。

本研究的主要目的为探讨分析层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者干预的效果,调查结果显示:实验前干预组和对照组患者的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标相差不大,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。在经过临床层次化护理后,干预组的患者的血尿素氮、血红蛋白、BRS等指标均优于对照组,且对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。表3数据显示:干预组患者的护理满意度、护理依从性指标均优于对照组,对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。由表2可知,干预组患者的再出血率远低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。除此之外,本试验采用BRS评分系统对患者的患病严重程度进行科学的评估,根据评估结果对患者进行层次化护理。对中高危患者在常规护理的基础上予以早期出血护理、体克识别及再出血征象识别,予以预防性治疗及护理,显著改善患者血红蛋白及血尿素氮水平,降低了再出血发生率,提高护理满意度及护理依从性降低了患者再出血

的发生率,提高了患者康复的几率以及患者对护理结果的满意程度。

总之,在临床上对急性非静脉曲张性上消化道出血患者进行层次化护理干预,对改善患者的生命体征、降低再出血的发生率具有显著作用,值得进一步地推广应用。

4 参考文献

- 常秀萍. 临床层次化护理对急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果. 现代消化及介入诊疗 2015; 21: 671-673
- Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F, Gouw AA, van der Flier WM, Barkhof F, Madureira S, Verdelho A, Ferro JM, Wallin A, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology* 2012; 78: 1785-1792 [PMID: 22592361 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182583070]
- 杨文丽. 急性非静脉曲张性上消化道出血的临床护理体会. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 166-167
- Helbok R, Ko SB, Schmidt JM, Kurtz P, Fernandez L, Choi HA, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Claassen J. Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1534-1539 [PMID: 21493918 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604488]
- Bai Y, Li ZS. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (2015, Nanchang, China). *J Dig Dis* 2016; 17: 79-87 [PMID: 26853440 DOI: 10.1111/1751-2980.12319]
- 《中华内科杂志》编辑部,《中华医学杂志》编辑部,《中华消化杂志》编辑部. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华内科杂志 2015; 55: 325-328
- Zhang L, Wang J, Feng Z, Yang X, Liu Y, Yuan B. The responses of nursing system to the outbreak of SARS in general hospital. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 834-837 [PMID: 12877790]
- Ahn DW, Park YS, Lee SH, Shin CM, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N, Lee DH. Clinical outcome of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding after hours: the role of urgent endoscopy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 470-478 [PMID: 27048253 DOI: 10.3904/kjim.2014.099.]
- Smith C, Ngo TD, Gold J, Edwards P, Vannak U, Sokhey L, Machiyama K, Slaymaker E, Warnock R, McCarthy O, Free C. Effect of a mobile phone-based intervention on post-abortion contraception: a randomized controlled trial in Cambodia. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 842-850A [PMID: 26668436 DOI: 10.2471/BLT.15.160267]
- 梁颢绵. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险性及其临床层次化护理干预效果评估. 中南大学 2014; 31: 237-240
- Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Invest Med* 2016; 64: 745-751 [PMID:

同行评价

本文对上消化道出血患者进行层次化护理,研究内容相对较重要,提供了相对充足的信息,具有一定临床新颖性,有报道价值。

- 26912006 DOI: 10.1136/jim-2015-000047]
- 12 彭琼辉, 姜俊, 王晓蕾. 急性非静脉曲张性上消化道出血预后评分量表的应用研究. 国际消化病杂志 2014; 34: 249-252
- 13 留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2051-2055
- 14 Hirowatari N, Walborsky HM. Partial asymmetric syntheses of amino acids using lithium aldimine precursors. *J Org Chem* 1974; 39: 604-607 [PMID: 4833500 DOI: 10.1021/jo00919a005]
- 15 彭琼辉, 王晓蕾. 1417例急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血危险因素的分析及其临床意义. 中华全科医学 2016; 14: 381-383
- 16 王巍巍, 王峪, 张畔. 急性非静脉曲张性上消化道出血内镜前早期评估与处理. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 473-475

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》外文字符标准

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

柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠炎患者预后效果及对炎症因子的影响

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美, 丽水市人民医院消化内科
 浙江省丽水市 323000

叶洁桐, 主治医师, 主要从事炎症性肠病、消化性溃疡、酒精性肝病等方面的研究。

作者贡献分布: 叶洁桐进行课题设计、患者诊治、数据分析及论文写作; 汪望月负责数据收集; 吴明东与张剑美负责论文写作。

通讯作者: 叶洁桐, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内科。
 yanglilqq123@163.com
 电话: 0578-2780124

收稿日期: 2016-10-13
 修回日期: 2016-11-03
 接受日期: 2016-11-21
 在线出版日期: 2017-01-28

Sulfasalazin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors

Jie-Tong Ye, Wang-Yue Wang, Ming-Dong Wu, Jian-Mei Zhang

Jie-Tong Ye, Wang-Yue Wang, Ming-Dong Wu, Jian-Mei Zhang, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jie-Tong Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. yanglilqq123@163.com

Received: 2016-10-13

Revised: 2016-11-03
 Accepted: 2016-11-21
 Published online: 2017-01-28

Abstract

To evaluate the clinical effects of sulfasalazin combined with probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease.

METHODS

From May 2014 to May 2015, 78 patients with inflammatory bowel disease treated at Lishui People's Hospital were randomly divided into a study group and a control group, with 39 cases in each group. The control group was treated with sulfasalazin alone, and the study group was treated with sulfasalazin combined with probiotics. Clinical improvement, endoscopic improvement, inflammatory factor levels, and disease activity index (DAI) were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the rates of clinical improvement and endoscopic improvement were significantly better in the study group than in the control group (94.87% vs 64.10%, 89.74% vs 58.97%, $P < 0.05$); DAI score was significantly lower in the study group than in the control group (3.13 ± 1.08 vs 6.08 ± 1.12 , $P < 0.05$); the levels of inflammatory factors were significantly lower in the study group than in the control group (tumor necrosis factor- α : 75.68 ± 20.31 vs 96.24 ± 20.64 ; IL-6: 95.56 ± 23.74 vs 120.37 ± 25.25 , $P < 0.05$).

背景资料

炎症性结肠炎是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 临床表现为腹痛、腹泻、血便。其发病原因主要与饮食、吸烟、遗传、免疫等因素有关。近年来由于人们生活水平不断提高, 饮食结构发生变化, 炎症性结肠炎的发病率不断上升, 影响患者的正常生活。

同行评议者

伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

■ 研发前沿

柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成, 炎症性肠病的发病与抗炎细胞因子失衡关系密切, 而双歧杆菌等细菌数量减少是导致肠道菌群失调的主要原因, 将益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性肠病理论上能抗炎, 平衡肠道菌群。

CONCLUSION

The use of probiotics in patients with inflammatory bowel disease can resist inflammation and reduce DAI.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Probiotics; Sulfasalazin; Inflammatory factors; Curative effect

Ye JT, Wang WY, Wu MD, Zhang JM. Sulfasalazin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: Effect on prognosis and inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 293-297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/293.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.293>

摘要

目的

研究柳氮磺胺吡啶联合益生菌治疗炎症性结肠病的临床意义。

方法

选择2014-05/2015-05在浙江省丽水市人民医院治疗炎症性肠病患者78例, 随机数字分成研究组和对照组, 各39例。对照组采用柳氮磺胺吡啶治疗, 研究组采用柳氮磺胺吡啶联合益生菌共同治疗, 观察2组临床疗效、内镜复查效果、炎症因子水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化。

结果

治疗后, 研究组临床疗效、内镜复查疗效均优于对照组(94.87% vs 64.10%, 89.74% vs 58.97%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组DAI评分低于对照组(3.13 ± 1.08 vs 6.08 ± 1.12), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组炎症因子水平值低于对照组(肿瘤坏死因子- α : 75.68 ± 20.31 vs 96.24 ± 20.64 , 白介素-6: 95.56 ± 23.74 vs 120.37 ± 25.25), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对炎症性肠病患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗的疗效更好, 能抵制炎症发生, 降低DAI, 可推广应用。

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

关键词: 炎症性肠病; 益生菌; 柳氮磺胺吡啶; 炎症因子; 疗效

核心提要: 柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 具有抗炎作用, 益生菌能调节黏膜免疫反应, 平衡肠道菌群比例, 对炎症性肠病患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能提高治疗效果, 降低炎症因子水平以及疾病活动指数。

叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 张剑美. 柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠病患者预后效果及对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 293-297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/293.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.293>

0 引言

炎症性肠病是指回肠、直肠、结肠发生的特发性肠道炎症性疾病, 主要表现为腹痛、腹泻, 严重的甚至有血便^[1]。炎症性肠病分为结肠黏膜层和黏膜下层的连续性炎症, 即溃疡性结肠炎, 以及非连续性全层炎症, 即克罗恩病^[2]。炎症性肠病主要是因为黏膜免疫系统对肠腔内抗原异常应答, 导致肠内菌群失衡^[3]。常规药物治疗效果不理想, 不良反应发生率及复发率均较高。益生菌是有益的活性微生物, 能改善人体微生态平衡^[4]。柳氮磺胺吡啶能抑制肠黏膜的炎症^[5]。有研究^[6]表明, 对炎症性肠病患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶共同治疗效果明显。为验证此观点, 本研究对丽水市人民医院炎症性肠病患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶共同治疗, 对比单纯采用柳氮磺胺吡啶治疗, 观察2组临床疗效、内镜复查效果、炎症因子水平及疾病活动指标变化, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-05/2015-05在丽水市人民医院治疗炎症性肠病的患者78例, 随机分成对照组和研究组, 各39例。对照组中男21例, 女18例; 年龄18-59岁, 平均年龄 42.6 ± 7.8 岁。研究组中男20例, 女19例; 年龄17-59岁, 平均年龄 43.2 ± 7.3 岁。纳入标准: 符合炎症性肠病诊断标准者; 均签署知情同意书积极配合此次研究者。排除标准: 患有精神疾病者; 对研究药物过敏者; 依从性差者。2组一般资料相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本次研究经院内伦理委员会批准(表1)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 2组均进行常规治疗, 包括电解质平衡、改善饮食结构等。对照组采用柳氮磺胺吡

■ 创新盘点

本研究重点介绍了益生菌辅助治疗炎症性肠病对炎症因子水平及疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化的影响, 通过抑制胃酸和肠道酶的分解, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬, 调节黏膜免疫反应, 阻碍肠道有害物质的产生, 平衡肠道菌群比例, 调节肠道内酸度, 阻碍有害微生物繁殖, 达到降低炎症因子水平及DAI的目的。

表 1 2组一般资料比较 ($n = 39$)

分组	男/女	年龄(岁)	病程(年)	疾病类型	
				溃疡性结肠炎	克罗恩病
对照组	21/18	42.6 ± 7.8	4.9 ± 1.2	31	8
研究组	20/19	43.2 ± 7.3	5.1 ± 1.4	32	7
t/χ^2 值	$\chi^2 = 0.051$	$t = -0.351$	$t = -0.677$	$\chi^2 = 0.083$	$\chi^2 = 0.083$
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

应用要点

本次研究通过益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性结肠炎, 可以清除损伤因子, 抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成; 同时可以平衡肠道内菌群比例, 减少治疗后不良反应发生率及DAI评分, 对提高临床疗效具有重要意义。

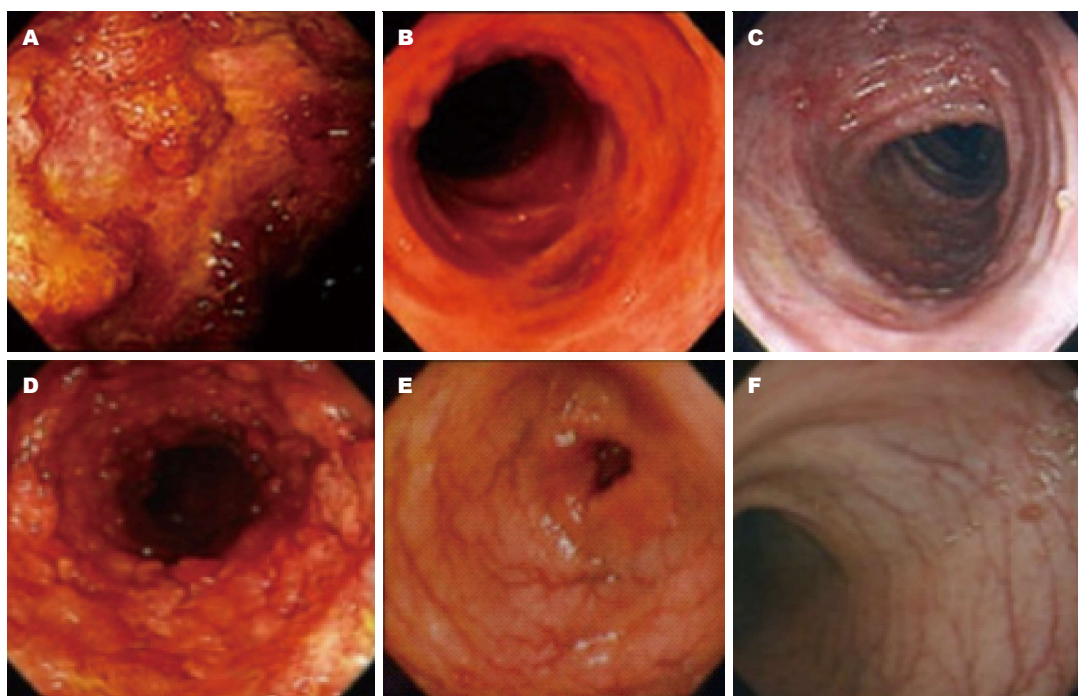


图 1 炎症性肠炎患者治疗前后病理变化。A: 对照组治疗前内镜检查; B: 对照组治疗后3 mo内镜检查; C: 对照组治疗后12 mo内镜检查; D: 研究组治疗前内镜检查; E: 研究组治疗后3 mo内镜检查; F: 研究组治疗后12 mo内镜检查。

啶治疗, 柳氮磺胺吡啶初始剂量口服2 g/d, 分3次口服, 如果患者无不良反应, 可增加剂量, 最高不超过6 g/d, 患者症状缓解逐渐减少剂量。研究组采用益生菌联合柳氮磺胺吡啶, 柳氮磺胺吡啶使用方法与对照组相同, 益生菌3次/d, 2粒/次。

1.2.2 观察指标: 观察2组治疗临床疗效及内镜复查疗效, 统计2组炎症因子水平变化, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6), 对比2组疾病活动指数(disease activity index, DAI)变化。内镜复查疗效根据内镜检查情况评定, 治疗后, 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉明显缓解为显效; 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉有所缓解为有效; 采用内镜检查, 脓性分泌物和假息肉无明显缓解或加重为无效^[7]。治疗总有效率 = 显效率 + 有效率。临床疗效根

据临床症状判定, 通过治疗, 结肠镜检查及不良症状均消失或明显改善为显效; 结肠镜检查及不良症状均有所改善为有效; 结肠镜检查及不良症状均无变化^[8]。总有效率 = 显效率 + 有效率。DAI采用改良Willams标准进行评分, 评分越低说明对患者的伤害越轻。

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件分析, 炎症因子水平、DAI评分采用mean ± SD表示, 组间比较用 t 检验; 内镜复查效果、疗效采用 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组检查结果对比 内镜检查治疗前后结果如图1。研究组内镜复查总有效率为89.74%, 对照组内镜复查总有效率为58.97%, 研究组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。研究

■名词解释

肿瘤坏死因子- α (TNF- α): 一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子, 并参与正常炎症反应和免疫反应;
白介素-6(IL-6): 一种活化的T细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子. 能使B细胞前体成为产生抗体的细胞, 和集落刺激因子协同, 能促进原始骨髓源细胞的生长和分化, 增强自然杀伤细胞的裂解功能.

表 2 2组内镜复查结果对比 [n = 39, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(15.38)	17(43.59)	16(41.03)	23(58.97)
研究组	21(53.85)	14(35.90)	4(10.26)	35(89.74)
χ^2 值	12.745	0.482	8.939	9.683
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 3 2组疗效对比 [n = 39, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	7(17.95)	18(46.15)	14(35.90)	25(64.10)
研究组	22(56.41)	15(38.46)	2(5.13)	37(94.87)
χ^2 值	12.350	0.633	11.323	11.323
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

表 4 2组炎症因子水平及疾病活动指数比较 [n = 39, mean \pm SD, ng/L]

分组	TNF- α	IL-6	DAI
治疗前			
对照组	162.35 \pm 34.52	175.62 \pm 36.68	9.75 \pm 3.01
研究组	163.49 \pm 32.85	174.97 \pm 35.19	9.71 \pm 3.42
t值	-0.149	0.799	0.055
P值	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	96.24 \pm 20.64	120.37 \pm 25.25	6.08 \pm 1.12
研究组	75.68 \pm 20.31	95.56 \pm 23.74	3.13 \pm 1.08
t值	4.434	4.471	11.841
P值	<0.05	<0.05	<0.05

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; DAI: 疾病活动指数.

组临床疗效总有效率为94.87%, 对照组临床疗效总有效率为64.10%, 研究组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

2.2 2组炎症因子水平比较 治疗前研究组TNF- α 、IL-6水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 治疗后研究组TNF- α 、IL-6水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4).

2.3 2组患者DAI比较 研究组患者DAI评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4).

3 讨论

炎症性肠炎是临床较常见的疾病, 目前临床对于炎症性肠病的发病机制并不明确^[9]. 有报告显示, 炎症性肠炎可能与环境、遗传、感染以及肠道菌群失衡有关. 炎症性肠炎主要发生于黏膜层, 少部分会发生于黏膜下层、浆膜层及

肌层, 临床症状主要有血性腹泻、腹痛、里急后重以及贫血、营养不良等^[10]. 目前临床一般采用柳氮磺胺吡啶治疗炎症性肠炎, 柳氮磺胺吡啶能清除损伤因子, 抑制结肠黏膜白三烯的释放及细胞因子的合成, 并且具有抗炎作用^[11]. 有报告显示^[12], 双歧杆菌等细菌数量减少是导致肠道菌群失调的主要原因. 益生菌能阻碍胃酸和肠道酶的分解, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬, 调节黏膜免疫反应, 从而阻碍肠道有害物质产生, 增加肠道内的有益菌数量, 减少有害病菌, 平衡肠道菌群比例; 并且益生菌还能降低肠道内的酸度, 阻碍有害微生物的繁殖, 有助于治疗炎症性肠炎^[13]. 有报告^[14]指出, 将益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗炎症性肠炎效果更明显. 本研究对丽水市人民医院治疗炎症性肠炎患者采用益生菌联合柳氮磺胺吡啶

治疗,取得了显著效果.

在本研究中,研究组内镜复查总有效率、临床治疗总有效率明显高于对照组(89.74% vs 58.97%)、(94.87% vs 64.10%),差异均有统计学意义($P<0.05$);说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗,能缓解症状,与临床有关报告相一致. 主要因为益生菌能使肠道菌群平衡,增加肠道有益菌,减少致病菌,改善肠黏膜免疫功能,抑制病菌生长;同时柳氮磺胺吡啶具有抗炎、阻碍细胞因子合成等作用,两者配合能显著提高炎症性肠炎的治疗效果. 有报告^[15]显示,采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗炎症因子能降低炎症因子水平. 在本研究中,研究组炎症因子水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与有关报告相一致. 说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能明显降低炎症因子水平. 主要由于炎症性肠炎是由于肠道菌比例失调导致,及时补充益生菌能改变肠道菌群比例,促进肠道内有益菌生殖,控制致病菌生长,再配合柳氮磺胺吡啶的抗炎效果,有效的降低炎症因子水平. 研究组患者DAI评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能降低DAI评分,主要由于益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗能防止肠细菌易位,调节肠内菌群失调现象,提高肠上皮屏障功能,从而降低DAI,减轻患者痛苦.

总之,对炎症性肠炎患者采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶治疗的疗效更好,能抵制炎症发生,降低DAI,可推广应用.

4 参考文献

- 1 黄志刚,刘有理,俞善春. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对氧化应激、炎

- 2 张启芳,王柏涛,郑奕,邱小芬,张海莲,李西融. 抗巨噬细胞移动抑制因子单抗对溃疡性结肠炎小鼠治疗效果及炎症因子水平的影响. 广西医学 2016; 38: 615-618
- 3 谢飞,罗青华,朱群卉. 清热化湿肠宁汤治疗大肠炎症性息肉(湿热蕴脾证)的疗效分析. 中国中医急症 2015; 24: 864-865
- 4 Arnold M, Itzikowitz R, Young B, Machoki SM, Hsiao NY, Pillay K, Alexander A. Surgical manifestations of gastrointestinal cytomegalovirus infection in children: Clinical audit and literature review. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1874-1879 [PMID: 26265193 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.06.018]
- 5 何小文,陈泽贤,张琬涓,何晓生,练磊,柯嘉,林绪涛,陈曦,吴小剑,兰平. 骨髓间充质干细胞移植治疗炎症性肠病小鼠结肠炎的有效性及肿瘤学安全性. 中国组织工程研究 2014; 18: 3696-3701
- 6 黄夺夏,陆翠钦,何张平. 美沙拉嗪与康复新液联合治疗老年溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症细胞因子、凝血指标的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 3769-3770
- 7 徐成山,冯春霞,邹小英. 中药口服加灌肠对治疗溃疡性结肠炎肠黏膜炎症因子的影响和护理研究. 国际护理学杂志 2013; 32: 1440-1442
- 8 蒋圣灿,孙颖,汪丹红,陈玲玲,王灵华,管敏昌,吴新. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎的效果观察. 中国医药 2016; 11: 90-93
- 9 周萍,曾志华,管江. 芍药汤加减结合针刺治疗溃疡性结肠炎湿热蕴结证活动期临床研究. 中成药 2016; 38: 1477-1480
- 10 靳大川,路德荣,张邦杰. 金双歧联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 401-405
- 11 李亮. 谢晶日教授治疗活动期溃疡性结肠炎(脾虚湿热证)经验探微. 中国中医急症 2016; 25: 1028-1030
- 12 林勇,叶丹,施正超. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效. 中国微生态学杂志 2016; 28: 185-187
- 13 庞智,李宁,丁海燕,刘志峰,李旻,韩晓. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察. 中国微生态学杂志 2016; 28: 41-46
- 14 Mehta V, Chou PC, Picken MM. Adenovirus disease in six small bowel, kidney and heart transplant recipients; pathology and clinical outcome. *Virchows Arch* 2015; 467: 603-608 [PMID: 26377431 DOI: 10.1007/s00428-015-1846-0]
- 15 贺佳玉,何咏梅. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎及对血清炎症因子的影响. 四川医学 2015; 35: 854-856, 857

同行评价

本文采用益生菌辅助柳氮磺胺吡啶的治疗方法,探讨了益生菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗的作用机制,又附有治疗前后内镜检查图片,可以直观地看到治疗效果,更能引起患者的共鸣.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕

■背景资料

腹腔镜手术由于创伤小、恢复快、疼痛轻微、手术视野暴露清晰已逐渐被患者认识和接受, 但使用辅助性镇痛药以减轻患者术后疼痛仍是必不可少的。

吴一霄, 吴超双, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

洪飞燕, 宁波市第二医院手术室 浙江省宁波市 315010

吴一霄, 副主任医师, 主要从事临床麻醉的研究。

作者贡献分布: 此课题由吴一霄与吴超双设计; 研究过程由吴一霄与洪飞燕完成; 数据分析由吴超双完成; 写作由吴一霄与吴超双共同完成。

通讯作者: 吴超双, 副主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院麻醉科. 75041051@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2016-11-06
修回日期: 2016-12-01
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-01-28

Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery

Yi-Xiao Wu, Chao-Shuang Wu, Fei-Yan Hong

Yi-Xiao Wu, Chao-Shuang Wu, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Fei-Yan Hong, Operation Room, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chao-Shuang Wu, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2016-11-06
Revised: 2016-12-01
Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-01-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of different doses of dezocine on the recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery (LS).

METHODS

Sixty patients who underwent elective LS under general anesthesia, aged from 20 to 65 years, were randomly allocated to three groups to receive intravenous dezocine 0.1 mg/kg (L group, $n = 20$), dezocine 0.2 mg/kg (H group, $n = 20$) or saline solution (C group, $n = 20$) 15 min before the surgery finished, respectively. The general data of the patients and adverse reactions during the anesthesia recovery period were recorded, and the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and verbal rating scales (VRS) were also recorded at different time points as follows: before anesthesia induction (T_0), the time of extubation (T_1), 5 min (T_2), 15 min (T_3), and 30 min (T_4) following extubation.

RESULTS

The incidence of emergence agitation in the L group and H group were significantly lower than that in the C group ($P < 0.05$), and the incidence of drowsiness and respiratory depression in the H group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.05$), while the incidence of nausea and vomiting had no significant difference in the

■同行评议者

顾岩, 教授, 主任医师, 上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

three groups ($P > 0.05$). The MAP and HR at T_1 were higher than those at T_0 in the C group ($P > 0.05$). VRS at other time points were significantly higher than those at T_0 in the three groups. Compared with the C group, the MAP and HR had no obvious changes in the L group and H group, while VRS were significantly lower at T_1 - T_4 ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Before the end of surgery, 0.1 mg/kg of intravenous dezocine may relieve early post-operative pain and reduce emergence agitation with a lower rate of adverse reactions in patients undergoing LS.

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

Key Words: Dezocine; Laparoscopic surgery; General anesthesia; Recovery

Wu YX, Wu CS, Hong FY. Effect of different doses of dezocine on recovery quality from general anesthesia in patients undergoing laparoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 298-302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.298>

摘要

目的

观察不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响。

方法

选择宁波市第二医院择期全身麻醉下行腹腔镜手术的患者60例, 年龄20-65岁, 随机分3组, 每组各20例, 分别于手术结束前15 min, L组静注地佐辛0.1 mg/kg、H组静注地佐辛0.2 mg/kg、C组静注等容量生理盐水。记录3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的发生情况; 以及麻醉诱导前(T_0)、拔管即刻(T_1)、拔管后5 min(T_2)、15 min(T_3)和30 min(T_4)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及口述痛觉评分(verbal rating scales, VRS)。

结果

L组和H组患者麻醉苏醒期躁动的发生率显著低于C组($P < 0.05$), H组患者嗜睡和呼吸抑制的发生率明显高于其他两组($P < 0.05$), 恶心呕吐的发生率3组无明显差异($P > 0.05$)。与 T_0 时比较, C组患者 T_1 时MAP、HR均明显

升高, 各组患者 T_1 - T_4 各时点VRS评分均明显升高; 与C组比较, L组和H组患者各时点MAP、HR均无明显变化, VRS评分均明显降低($P < 0.05$)。

结论

腹腔镜手术患者在术毕前静脉注射地佐辛0.1 mg/kg能缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 且不良反应更少。

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

关键词: 地佐辛; 腹腔镜手术; 全身麻醉; 苏醒

核心提要: 地佐辛是一种新型阿片类镇痛药, 由于其镇痛效应强、呼吸抑制和药物依赖发生率低, 近年来已在临床麻醉及术后镇痛中广泛使用。

吴一霄, 吴超双, 洪飞燕. 不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(3): 298-302 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.298>

0 引言

腹腔镜手术由于创伤小、恢复快、疼痛轻微、手术视野暴露清晰, 已逐渐被患者认识和接受, 但使用辅助性镇痛药以减轻患者术后疼痛仍是必不可少的^[1,2]。地佐辛是一种新型阿片类镇痛药, 由于其镇痛效应强、呼吸抑制和药物依赖发生率低, 近年来已在临床麻醉及术后镇痛中广泛使用^[3-5]。本研究拟观察不同剂量地佐辛对腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果的影响。

1 材料和方法

1.1 材料选择2016-01/2016-08宁波市第二医院择期全身麻醉下行腹腔镜手术的患者60例, 性别不限, 年龄20-65岁, 体质量45-80 kg, 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I 或 II 级, 其中腹腔镜阑尾切除手术23例(38.3%), 腹腔镜胆囊切除手术25例(41.7%), 妇科腹腔镜手术12例(20%)。排除标准: 阿片类药物过敏史, 哮喘病史, 严重心、肺、脑血管疾病史, 慢性疼痛病史, 滥用药物或酒精成瘾史, 术前48 h使用镇痛、镇静药, 精神疾病病史, 术中中转开腹手术患者。利用随机数字表将患者分为地佐辛(扬子江药业集团

■ 研究前沿

腹腔镜手术后患者的第一主诉常是疼痛, 而术后疼痛不适常导致患者发生麻醉苏醒期躁动, 可能导致术后患者出现相关并发症。因此, 术后有效的镇痛就成为腹腔镜手术患者平稳地渡过全身麻醉苏醒期的一个重要环节。

■ 相关报道

静脉滴注地佐辛可以使妇科腹腔镜手术患者术后的疼痛得以有效缓解, 且不增加术后不良反应的发生率; 地佐辛能有效地减轻全身麻醉术后围拔管期心血管反应, 对血压、心功能影响小, 并可提高全身麻醉术后的苏醒质量。

■ 创新亮点

本研究旨在通过观察不同剂量地佐辛用于腹腔镜手术患者全身麻醉苏醒效果, 得出地佐辛用于腹腔镜手术患者的最佳剂量, 以求最合理的剂量达到最佳的临床效果, 指导临床用药。

表 1 3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的比较 (n = 20)

分组	男/女	年龄(岁)	体质量(kg)	躁动	嗜睡	呼吸抑制	恶心呕吐
L组	11/9	46 ± 13	62 ± 7	2 ^a	0 ^b	0 ^b	1
H组	9/11	47 ± 13	61 ± 9	1 ^a	5	4	2
C组	12/8	44 ± 11	62 ± 8	9	0 ^b	0 ^b	2
F(χ ²)值	χ ² = 0.768	F = 1.045	F = 0.314	χ ² = 10.962	χ ² = 10.588	χ ² = 8.372	χ ² = 0.213
P值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

^aP<0.05 vs C组, ^bP<0.05 vs H组. L组: 静注地佐辛0.1 mg/kg; H组: 静注地佐辛0.2 mg/kg; C组: 静注生理盐水。

有限公司, 国药准字: H20080329)0.1 mg/kg组(L组)、地佐辛0.2 mg/kg组(H组)和生理盐水组(C组), 每组各20例。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 所有患者均无术前用药, 术前禁饮禁食8 h以上, 入手术室后连接多功能监护仪进行监测。麻醉诱导: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg, 丙泊酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.4-0.6 μg/kg, 气管插管成功后行机械通气, 设置潮气量8-10 mL/kg, 呼吸频率12-16次/min; 麻醉维持: 静脉泵注丙泊酚4-6 mg/(kg·h)复合吸入七氟烷0.5-1.0 MAC(最低肺泡有效浓度), 瑞芬太尼0.1-0.2 μg/(kg·min), 按需追加顺苯磺酸阿曲库铵; 手术至停气腹时停用七氟烷, 缝皮时停用丙泊酚和瑞芬太尼; 手术结束前15 min, 分别缓慢静注地佐辛0.1 mg/kg(L组)、0.2 mg/kg(H组)和等容量生理盐水(C组)。所有患者气管拔管后至少观察30 min后送回病房。

1.2.2 观察指标: (1)记录3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的发生情况, 如躁动、嗜睡、呼吸抑制(RR<10次/min)、恶心呕吐等; 躁动评分^[6]: 0分为安静合作; 1分为吸痰等刺激时, 有肢体活动; 2分为无刺激时有肢体挣扎, 但无需按压; 3分为挣扎剧烈, 需要按压; ≤1分为无躁动, ≥2分为躁动; (2)记录麻醉诱导前(T₀)、拔管即刻(T₁)、拔管后5 min(T₂)、15 min(T₃)和30 min(T₄)时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及口述痛觉评分(verbal rating scales, VRS); VRS评分^[7]: 1分为无痛觉; 2分为有隐痛, 但不明显; 3分为轻微疼痛, 有不适感; 4分为比较疼痛, 有明显不适, 但可耐受; 5分为疼痛比较剧烈, 有疼痛治疗需求; 6分为剧烈疼痛, 无法忍受, 必须治疗。

统计学处理 应用SPSS20.0统计学软件进

行分析, 计数资料比较采用χ²检验或Fisher确切概率法, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 重复测量的数据用重复测量的方差分析, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者一般临床资料及苏醒期不良反应的比较 3组患者一般临床资料差异均无统计学意义(均P>0.05), 具有可比性。L组和H组患者麻醉苏醒期躁动的发生率显著低于C组(P<0.05); H组患者嗜睡和呼吸抑制的发生率明显高于其他两组(P<0.05); 3组患者麻醉苏醒期恶心呕吐的发生率没有显著差异(P>0.05)(表1)。

2.2 3组患者各时间点MAP、HR及VRS评分的比较 与T₀时比较, L组和H组患者T₁₋₄各时点MAP、HR均无明显变化(均P>0.05), C组患者T₁时MAP、HR均明显升高(F_{MAP} = 8.231, F_{HR} = 5.607, 均P<0.05), 各组患者T₁₋₄各时点VRS评分均明显升高(F_{VRS} = 3.731/3.676/4.258, 均P<0.05); 与C组比较, L组和H组患者各时点MAP、HR均无明显变化(均P>0.05), VRS评分均明显降低(F_{T1} = 9.861, F_{T2} = 6.712, F_{T3} = 7.844, F_{T4} = 8.506, 均P<0.05)(表2)。

3 讨论

腹腔镜手术后患者的第一主诉常是疼痛, 且以术后即刻最为剧烈, 随后逐渐减轻; 其产生原因是多途径、多因素的, 可能与二氧化碳气腹后致膈肌受牵拉、局部腹膜炎、氧自由基清除减弱、内脏黏膜缺氧、高碳酸血症强化组织炎症反应有关^[8,9]。而术后疼痛不适常导致患者发生麻醉苏醒期躁动^[10], 表现为患者会出现不恰当的行为, 如无意识的肢体动作, 语无伦次、胡言乱语、哭喊等, 可能导致术后患者出

■ 应用要点

腹腔镜手术患者在术毕前静注不同剂量地佐辛均能维持血流动力学稳定, 缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 但地佐辛0.1 mg/kg嗜睡和呼吸抑制的发生率更低。

表 2 3组患者各时间点MAP、HR及VRS评分的比较 ($n = 20$)

分组	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MAP(mmHg)					
L组	83 ± 10	87 ± 7	85 ± 8	84 ± 9	84 ± 7
H组	85 ± 12	86 ± 11	83 ± 10	82 ± 12	83 ± 11
C组	85 ± 13	92 ± 13 ^c	87 ± 10	86 ± 13	87 ± 10
HR(bpm)					
L组	80 ± 13	81 ± 13	78 ± 9	78 ± 7	76 ± 7
H组	79 ± 11	80 ± 11	77 ± 10	76 ± 9	75 ± 9
C组	77 ± 12	86 ± 10 ^c	79 ± 11	78 ± 10	78 ± 7
VRS评分					
L组	1	1.4 ± 0.3 ^{ac}	1.5 ± 0.4 ^{ac}	1.4 ± 0.4 ^{ac}	1.5 ± 0.4 ^{ac}
H组	1	1.5 ± 0.4 ^{ac}	1.6 ± 0.5 ^{ac}	1.5 ± 0.4 ^{ac}	1.5 ± 0.4 ^{ac}
C组	1	2.1 ± 0.6 ^c	2.0 ± 0.6 ^c	2.0 ± 0.6 ^c	2.1 ± 0.6 ^c

^a $P < 0.05$ vs C组, ^c $P < 0.01$ vs T₀. L组: 静注地佐辛0.1 mg/kg; H组: 静注地佐辛0.2 mg/kg; C组: 静注生理盐水. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; VRS: 口述痛觉评分.

现相关并发症. 因此, 术后有效的镇痛就成为腹腔镜手术患者平稳地渡过全身麻醉苏醒期的一个重要环节.

地佐辛是一种阿片受体混合激动-拮抗剂, 镇痛作用强于喷他佐辛, 其药理机制为: (1)完全激动 κ 受体, 镇痛强度、起效时间和持续时间与吗啡相当; (2)部分激动和拮抗 μ 受体, 不易产生典型的 μ 受体依赖, 可使胃肠平滑肌松弛, 减少恶心、呕吐的发生率; (3)对 δ 受体几乎无活性, 临床上很少产生烦躁不安、焦虑不适感. 有研究显示, 静脉滴注地佐辛可以使妇科腹腔镜手术患者术后的疼痛得以有效缓解, 且不增加术后不良反应的发生率^[11]; 静脉输注地佐辛能有效地减轻全身麻醉术后围拔管期心血管反应, 对血压、心功能影响小, 可提高全身麻醉术后的苏醒质量^[12,13].

本研究结果显示, 腹腔镜手术患者在术毕前静注不同剂量地佐辛均能维持血流动力学稳定, 缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 但地佐辛0.1 mg/kg嗜睡和呼吸抑制的发生率更低, 与相关研究^[14,15]结果相似. 由于研究条件所限, 本研究未能阐明为何地佐辛0.2 mg/kg其不良反应发生率增多, 可能推断是全身麻醉苏醒期仍有麻醉药物残余作用, 可放大地佐辛的不良反应.

总之, 腹腔镜手术患者在术毕前静注地佐辛0.1 mg/kg能缓解术后早期疼痛, 减少全身麻醉苏醒期躁动发生率, 且不良反应更少, 值得

在临床上推广应用.

4 参考文献

- Ramachandran A, Dhulkhed S, Bhakta R, Bhat RG, Rao AC, Vasudeva A, Vishalakshi A, Kumar P. Influence of endometriotic cyst diameter and the severity of endometriosis on the ovarian parenchyma excised during laparoscopic cystectomy. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2241-2243 [PMID: 24298486 DOI: 10.7860/JCDR/2013/5730.3481]
- 冯龙峰, 张伟波, 严火荣. 围术期多模式镇痛在腹腔镜手术中的应用. *中国乡村医药* 2014; 12: 41-42
- Zhou X, Zhang C, Wang M, Yu L, Yan M. Dezocine for Preventing Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015; 10: e0136091 [PMID: 26287536 DOI: 10.1371/journal.pone.0136091]
- 周斌福, 严小霞. 地佐辛联合丙泊酚用于无痛肠镜检查麻醉效果观察. *中国乡村医药* 2012; 13: 4-5
- 朱茵, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋. 地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1333-1337
- 施忠华, 郑晋伟, 吴国荣, 陈骏萍. 单次静脉注射地佐辛对甲状腺手术全身麻醉患者苏醒质量的影响. *现代实用医学* 2015; 27: 716-717
- 管艳, 王贵成. 地佐辛对全凭静脉麻醉拔管期的影响. *临床麻醉学杂志* 2012; 28: 288-289
- 刘延超, 侯彦深, 蒋晖. 妇科腹腔镜术后罗哌卡因切口和盆腔浸润的镇痛作用. *临床麻醉学杂志* 2011; 27: 709-711
- Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 48 [PMID: 25884671 DOI: 10.1186/s12876-015-0277-3]
- 刘新. 539例全麻手术患者苏醒期躁动原因分析及护理. *中华护理杂志* 2007; 42: 886-888
- 陆军, 张洪兴. 探究地佐辛在腹腔镜手术后镇痛的效

■名词解释

躁动评分: 0分为安静合作; 1分为吸痰等刺激时, 有肢体活动; 2分为无刺激时有肢体挣扎, 但无需按压; 3分为挣扎剧烈, 需要按压; ≤ 1 分为无躁动, ≥ 2 分为躁动.

同行评价

本文结论较明确, 实验证据充足, 讨论有条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论.

- 12 徐丹, 林敏. 地佐辛对腹腔镜胆囊切除术复苏期及术后疼痛的影响. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 252-256
- 13 孙艳华. 地佐辛预防全麻术后围拔管期的心血管反应效果. 中国乡村医药 2015; 22: 24-24
- 14 于向鸿, 黄盛, 肖剑鹏. 不同剂量地佐辛减轻全麻拔管期心血管反应的比较. 临床麻醉学杂志 2013; 29: 251-253
- 15 赵戈, 原大江, 李宏峰, 张朝旭. 地佐辛对腹腔镜胆囊切除术全麻拔管期躁动的影响. 山西医科大学学报 2014; 45: 428-431

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: ^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、同上等. 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. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告

李 庞, 崔 凯, 李朝华, 欧 洋, 张 波, 李 胜

李庞, 湖南省涟源市人民医院普外科 湖南省涟源市 417100

崔凯, 张波, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250000

李朝华, 山东大学第二医院影像科 山东省济南市 250000

欧洋, 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250000

李胜, 山东省保健科技协会 山东省济南市 250000

李庞, 主治医师, 主要从事普外科疾病的诊治工作.

作者贡献分布: 李庞负责撰写文章; 影像学判读由李朝华完成; 欧洋收集病例资料 and 查阅文献; 崔凯与张波负责手术操作; 李胜审校.

通讯作者: 李胜, 研究员, 250000, 山东省济南市历下区经十路89号, 山东省保健科技协会. drlisheng@sohu.com
 电话: 0531-82919861

收稿日期: 2016-10-26
 修回日期: 2016-11-14
 接受日期: 2016-11-29
 在线出版日期: 2017-01-28

Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases

Pang Li, Kai Cui, Zhao-Hua Li, Yang Ou, Bo Zhang, Sheng Li

Pang Li, Department of General Surgery, People's Hospital of Lianyuan in Hunan Province, Lianyuan 417100, Hu'nan Province, China

Kai Cui, Bo Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Zhao-Hua Li, Department of Radiology, the Second

Hospital of Shandong University, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Yang Ou, School of Medical and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Sheng Li, Health Science and Technology Association of Shandong Province, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Correspondence to: Sheng Li, Researcher, Health Science and Technology Association of Shandong Province, 89 Jingshi Road, lixia District, Ji'nan 250000, Shandong Province, China. drlisheng@sohu.com

Received: 2016-10-26

Revised: 2016-11-14

Accepted: 2016-11-29

Published online: 2017-01-28

Abstract

Primary pancreatic lymphoma may appear insidiously, has no special symptoms or signs in the early stage and is easy to be misdiagnosed. Primary pancreatic diffuse large B cell lymphoma is the most common form of primary pancreatic lymphoma. This paper reports two cases of primary pancreatic diffuse large B cell lymphoma.

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

Key Words: Pancreatic neoplasms; Diffuse large B-cell lymphoma; Diagnosis

Li P, Cui K, Li ZH, Ou Y, Zhang B, Li S. Primary pancreatic diffuse large B-cell lymphoma: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(3): 303-306
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/303.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i3.303>

背景资料

原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)非常少见, 表现与胰腺癌类似, 但治疗方法不同, 必须及时鉴别诊断. 本文报道2例PPL患者, 其中一例影像学检查、细针穿刺均未能确诊. 对于胰腺尤其是胰头部肿瘤的患者, 必须警惕此病可能.

同行评议者

朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心

■ 研究前沿

PPL的确诊需细胞病理学检查,目前内镜超声引导下细针穿刺争取获得早期诊断.治疗上行传统的CHOP方案联合利妥昔单抗化疗或辅助放疗,根治性手术的价值目前尚无共识.

摘要

原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)起病隐匿,早期无特异性症状和体征,易被误诊为胰腺癌. PPL中以原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤最常见. 现报道原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例,以期对临床工作者有所帮助.

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

关键词: 胰腺肿瘤; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 诊断

核心提要: 原发性胰腺淋巴瘤非常少见,病理类型多为弥漫性大B细胞淋巴瘤. 本文介绍的2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的诊治经过,其中1例症状体征与影像学表现均不典型,与胰腺癌鉴别困难,经术后病理确诊. 两例均行系统性治疗,效果良好.

李庞, 崔凯, 李朝华, 欧洋, 张波, 李胜. 原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤2例报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(3): 303-306 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i3/303.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i3.303>

0 引言

原发性胰腺淋巴瘤(primary pancreatic lymphoma, PPL)非常少见,起病隐匿,其中以原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤最常见,临床工作中易误诊为胰腺癌. 本文介绍了2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的诊治经过,现报道如下.

1 病例报告

病例1: 患者男, 32岁,因“上腹不适伴全身皮肤黄染10 d”入院. 既往体健. 查体: 全身皮肤及巩膜黄染,无皮疹及皮损;浅表淋巴结无肿大;腹部无阳性体征. 强化CT示: 胰腺体积不规则增大,胰头部见约2.8 cm×3.4 cm大小肿块,平扫呈低密度,密度较均匀,病灶与周围正常胰腺组织及肠系膜上静脉分界不清,增强呈不规则强化,强化程度低于正常胰腺组织,胆总管胰头段中断,其上方胆总管扩张,肠系膜根部可见多个结节,大者直径约0.6 cm(图1A, B). 实验室检查: 谷丙转氨酶465 U/L, 谷草转氨酶268 U/L, 总胆红素154.1 μmol/L, 直接胆红素90.9 μmol/L, 乳酸脱氢酶: 248 U/L, β2微球蛋白: 1.89 mg/L, CA19-9: 17.75 U/mL. 初步诊

■ 相关报道

目前研究集中在应用超声内镜引导下细针穿刺明确诊断; PPL的治疗尤其是根治性手术的价值因无多中心大样本研究,因此尚无共识.

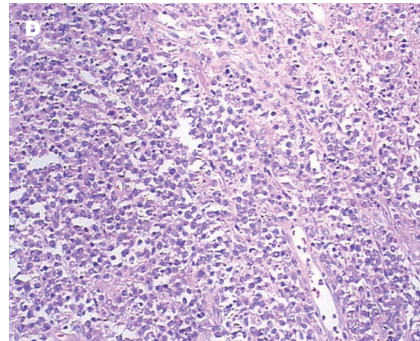
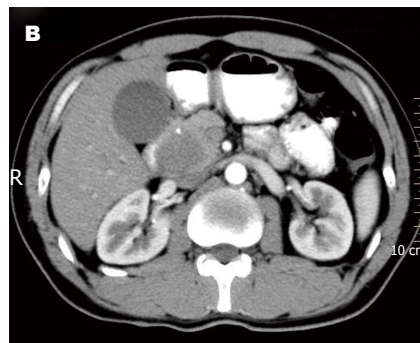
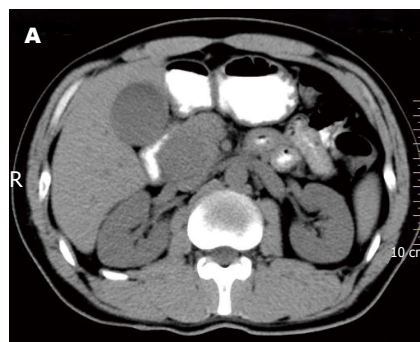


图1 病例1的检测. A: CT平扫示胰头部均质低密度肿块边界欠清晰; B: 动脉期胰头部肿块轻度不均匀强化, 强化程度低于正常胰腺组织; C: 术后剖开标本, 肿瘤位于胰头部, 约3.5 cm×3.0 cm×3.0 cm大小, 剖面黄色鱼肉样, 质地均匀, 无包膜, 与周围组织分界不清; D: 病理诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤, HE染色(×100).

断: (1)胰头占位: 胰腺癌? (2)梗阻性黄疸. 行剖腹探查+胰十二指肠切除术. 术中所见: 肿块位于胰头部, 约3.5 cm×3.0 cm×3.0 cm大小, 质地硬, 与周围组织分界不清, 未侵出胰腺包膜, 肝总动脉前淋巴结肿大(图1C); 腹腔内无腹水, 腹

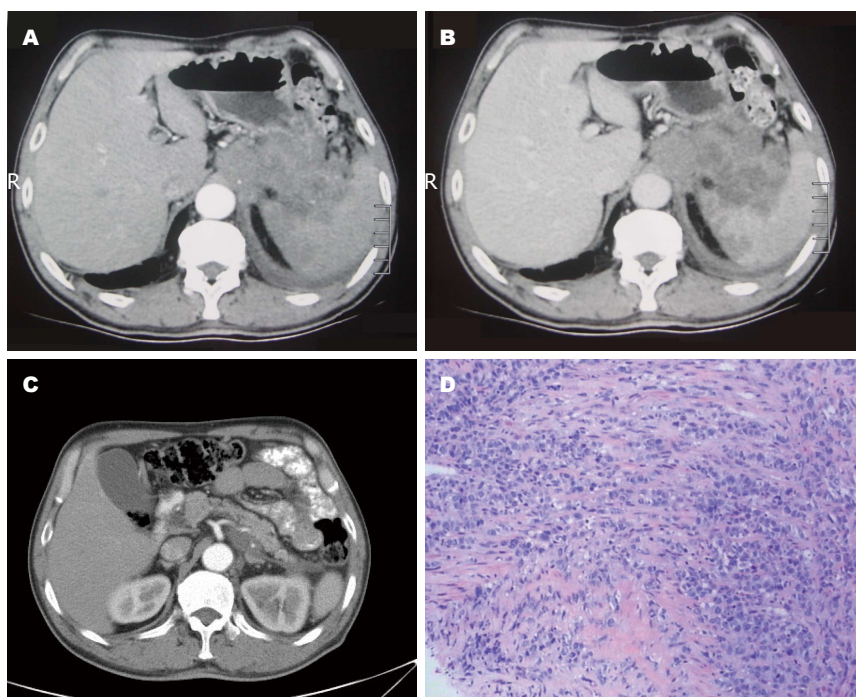


图2 病例2的检测。A: 胰腺尾部不规则低密度影, 边界不清; B: 增强扫描呈不均质强化, 脾动脉被包埋侵犯, 与脾门区分界不清, 与腹膜后融合成团; C: 行4周期CHOP方案化疗后肿块轻度强化, 体积较基线明显缩小; D: 病理示: 弥漫大B细胞淋巴瘤, 伴大量坏死, HE染色($\times 100$)。

创新盘点

本文报道病例提示胰腺肿瘤, 即使肿瘤体积较小, 肾静脉水平以下无淋巴结肿大; 未包绕大血管; 无明显钙化及坏死, LDH及 $\beta 2$ 微球蛋白值不高, 但胰管不扩张, CA19-9值正常应考虑PPL。

壁、腹盆腔、肝门部及肠系膜根部未触及转移结节, 肝脏淤胆, 胆囊张力高, 胆总管明显扩张。术中行细针穿刺细胞学检查未能明确诊断, 术后病理示: (胰腺、十二指肠壶腹部)弥漫性大B细胞淋巴瘤(图1D); 胃、十二指肠及胰腺断端未见肿瘤组织; 大弯侧8枚、第“8”组淋巴结2枚慢性淋巴结炎; 胆囊腺肌瘤。免疫组织化学CD20(+), CD79a(+), Ki-67(+)(50%-60%), CD3(-), CD7(-), 广谱CK(-), CAM5.2(-), Syn(-), CgA(-), Desmin(-), MyoD1(-), HMB45(-), S-100(-)。术后行CHOP方案化疗6个周期, 随访12 mo无复发。

病例2: 患者男, 62岁, 因“左腰部疼痛25 d, CT发现胰尾部占位2 d”入院。查体: 全身皮肤及巩膜无黄染, 浅表淋巴结无肿大。腹平坦, 无腹壁静脉怒张。左上腹可扪及质韧包块, 大小约5 cm \times 4 cm \times 4 cm, 轻压痛, 活动差, 边界清楚, 表面欠光滑, 左肾区叩击痛(+), 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。腹部强化CT示: 脾门区可见不规则软组织影, 增强扫描呈不均匀强化, 临近血管被包绕, 病灶与胃、脾脏及胰腺分界不清, 脂肪间隙消失, 脾脏可见楔形低密度, 增强扫描未见强化; 腹腔及腹膜后可见多发肿大淋巴结, 增强扫描密度均匀, 临近血管被包绕(图2A, B)。实验室检查: LDH: 236 U/L, $\beta 2$ 微球蛋白:

2.37 mg/L; 白细胞计数正常; 肝肾功能正常。肿瘤标志物CA19-9: 5.94 U/mL, CEA: 2.90 ng/mL。CT引导下穿刺活检为弥漫大B细胞淋巴瘤, 伴大量坏死(图2D)。免疫组织化学: LCA(+), CD20(+), CD3(-), ki-67 $>$ 80%, CAM5.2(-), CK7(-), CK(-), Syn(-), CgA(-)。行CHOP方案化疗后肿块体积明显缩小, 症状缓解(图2C)。

2 讨论

PPL发病率仅占胰腺肿瘤的0.5%, 其中58%为男性, 中位数发病年龄65-69岁, 以弥漫大B细胞性淋巴瘤最常见, 约占56%^[1]。PPL好发于胰头, 胰尾部少见; 主要有腹痛、腹部肿块、体质量下降等表现, 42%出现阻塞性黄疸, 但仅2%患者表现典型的B症状^[2]。CA19-9正常或发生阻塞性黄疸时升高^[2]。PPL的CT表现多为边界清晰的低密度均质肿块, 动脉期轻度不均匀强化, 并可伴有胰腺周围淋巴结肿大^[2,3], 与胰腺癌极为相似, 因此多被误诊为胰腺癌。胰腺肿块有以下表现时应考虑PPL可能: (1)肿瘤体积 $>$ 6 cm, 胰管不扩张; (2)肾静脉水平以下淋巴结肿大; (3)肿瘤呈浸润性生长, 可跨越解剖学边界, 浸润腹膜后、上腹部实质性器官及胃肠道; (4)包绕大血管; (5)通常不累及肝、脾; (6)

应用要点

PPL临床实践中应注意与胰腺癌鉴别, 临床表现、辅助检查及影像学表现特点具有一定价值, 术前争取获得足够组织病理检查确诊。

同行评价

本文报道2例原发性胰腺弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床特征, 从临床中诊断, 术前影像学检查, 手术切除标本, 术后的病理等多个方面描述该疾病的特点, 尤其病例1影像学表现具有独特性, 具有一定的临床指导意义。

未治疗的PPL通常不出现钙化及坏死^[2-5]。病例一患者肿块为目前文献报道体积最小PPL, 细针穿刺未能确诊, 提示即使肿瘤瘤体较小合并梗阻性黄疸时, 胰管不扩张、CA19-9值正常需考虑PPL可能性。

PPL的确诊需要组织病理学检查。细针穿刺细胞学检查是最有价值的非手术诊断胰腺肿瘤的方法, 但因其仍存在较高的假阴性率以及存在发生穿刺并发症及肿瘤扩散可能, 对可切除的胰腺肿块, 术前细针穿刺的使用尚存在争议^[2]。目前PPL的治疗尚无共识, 通常认为不能切除的PPL以化疗为主, 采用CHOP方案, 加用利妥昔单抗及辅助放疗也有一定效果^[6,7]。Koniaris等^[8]认为Ann Arbor分期I期与较早的II期PPL患者接受根治性手术的患者获得更长的完全缓解期及生存期。Du等^[2]认为通过非手术方法可以明确诊断的患者可以应用化疗为主的治疗方式; 而在不能排除恶性肿瘤, 却又存在根治性切除可能的情况下, 应积极手术治疗, 手术可以明确诊断、减轻肿瘤负荷、解除胆道梗阻, 术后辅助放化疗可以获得更好的预后。

3 参考文献

1 Mishra MV, Keith SW, Shen X, Bar Ad V, Champ

- CE, Biswas T. Primary pancreatic lymphoma: a population-based analysis using the SEER program. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 38-43 [PMID: 22134518 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182354bbb]
- 2 Du X, Zhao Y, Zhang T, Liao Q, Dai M, Liu Z, Guo J, Hu Y. Primary pancreatic lymphoma: a clinical quandary of diagnosis and treatment. *Pancreas* 2011; 40: 30-36 [PMID: 20683215 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181e6e3e5]
- 3 Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 671-675 [PMID: 10701607 DOI: 10.2214/ajr.174.3.1740671]
- 4 Tucheck JM, De Jong SA, Pickleman J. Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma. *Am Surg* 1993; 59: 513-518 [PMID: 8338282]
- 5 Arcari A, Anselmi E, Bernuzzi P, Berta R, Lazzaro A, Moroni CF, Trabacchi E, Vallisa D, Vercelli A, Cavanna L. Primary pancreatic lymphoma. A report of five cases. *Haematologica* 2005; 90: ECR09 [PMID: 16791931]
- 6 Saif MW. Primary pancreatic lymphomas. *JOP* 2006; 7: 262-273 [PMID: 16685107]
- 7 Shahar KH, Carpenter LS, Jorgensen J, Truong L, Baker K, Teh BS. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 143-145 [PMID: 16231854 DOI: 10.3816/CLM.2005.n.042]
- 8 Koniaris LG, Lillemoe KD, Yeo CJ, Abrams RA, Colemann J, Nakeeb A, Pitt H, Cameron JL. Is there a role for surgical resection in the treatment of early-stage pancreatic lymphoma? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 319-330 [PMID: 10703858 DOI: 10.1016/S1072-7515(99)00291-4]

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, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{\frac{1}{2}}$, V_{max} 不能写成 V_{max} , 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} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、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、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-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 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 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分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 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 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/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”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[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://gicasymp.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/>

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化二科

孔桂美 讲师
扬州大学医学院中西医结合系

方哲平 主任医师
台州医院肝胆外科

李瀚旻 教授
湖北中医药大学附属医院

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院

李江涛 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院外科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

林琳 教授
南京医科大学第一附属医院消化科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院外科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

何继满 教授
南方医科大学南方医院消化研究所

刘三光 副教授
河北医科大学第二医院普外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

刘作金 教授
重庆医科大学附属第二医院肝胆外科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

江萍 主任护师
浦东新区人民医院

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院肿瘤病区

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

志谢

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外临床

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

孙明瑜 研究员
上海中医药大学肝病研究所

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王富春 教授
长春中医药大学针灸推拿学院

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王来友 副教授
广东药学院中医药研究院

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科

王学美 研究员
北京大学第一医院中西医结合

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

杨江华 主任医师
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

阴赓宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张淑坤 研究员
天津市南开医院急腹症研究所

张咏梅 教授
遵义医学院附属医院护理部

郑素军 教授
首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

朱颖 副主任护师
开滦总医院



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

