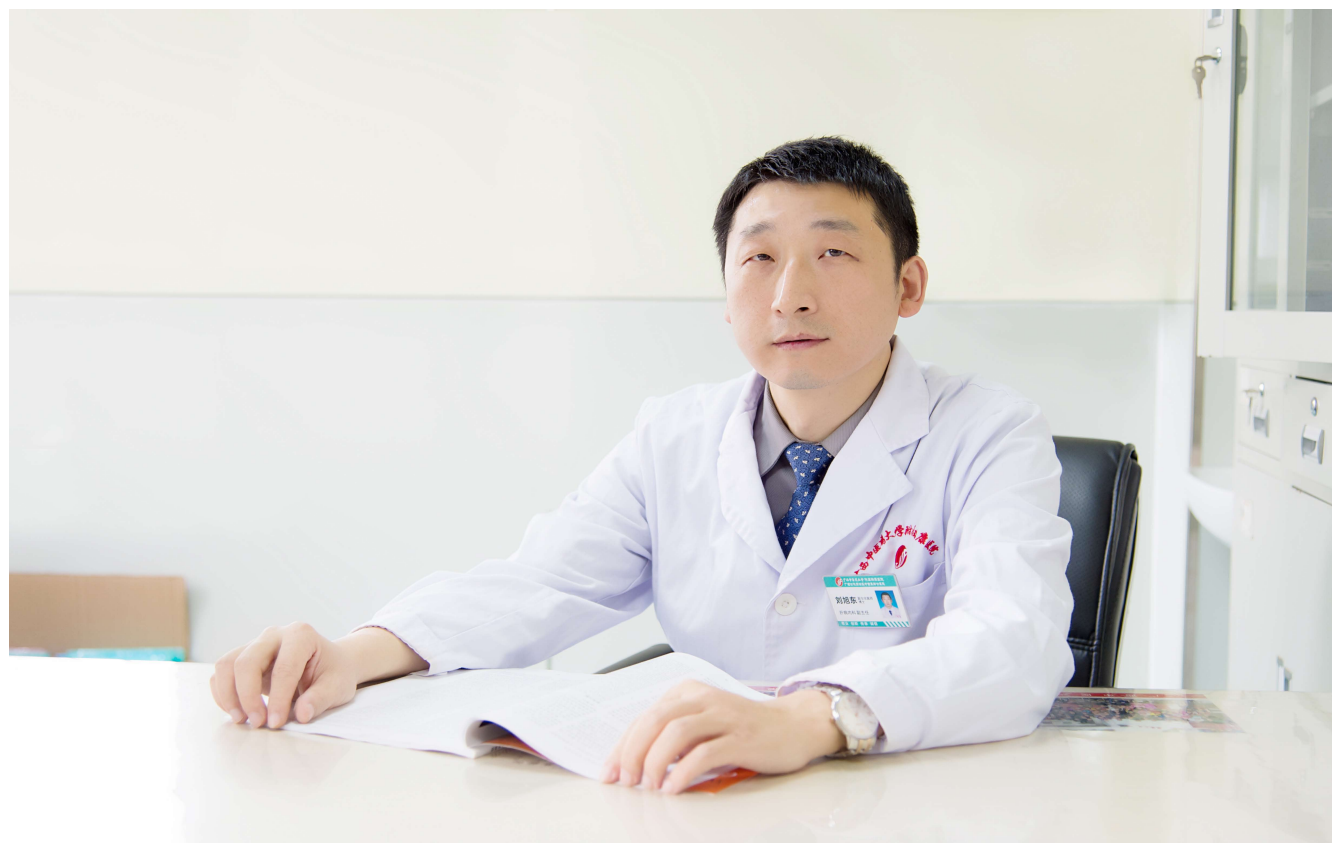


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 4 月 18 日 第 25 卷 第 11 期 (Volume 25 Number 11)



11 / 2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明镨教授
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
庾必光教授
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
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

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
刘妍副研究员
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
卢德文教授
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
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师

侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
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
林浩副教授
刘芳芳副教授

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

消化护理学

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

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

滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
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

- 951 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰

- 958 具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展

秦冬梅, 张钰, 李莉

基础研究

- 966 VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌

- 974 痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响

刘琼, 贵定严, 陈威, 文维农, 陈苇, 刘霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪

临床研究

- 983 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 α -2b的疗效

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳

文献综述

- 989 以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展

樊建雨, 张昱, 郭强

- 996 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷

研究快报

1002 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨

张瑞杰, 蔡奕欣, 张霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁

1006 胃癌患者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平与病理特征的关系

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 聂蓬

1012 PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果

黄健雄, 刘晓凯

1016 中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 刘平, 许俊萍, 江冬莲

临床经验

1021 超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究

周晶晶, 蔡菊芳

1026 右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用

刘力, 王瑞春, 吴超双, 王伟

1031 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察

卢勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利

病例报告

1037 早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛

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

- 973 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
995 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1005 《世界华人消化杂志》栏目设置
1020 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1030 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1036 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 刘旭东, 主任医师, 硕士研究生导师, 530011, 广西壮族自治区南宁市兴宁区华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科. 主要从事感染性和非感染性肝脏疾病的诊疗研究. 现任中国中西医结合学会肝病分会青年委员, 中国民族医药学会肝病分会常务理事, 广西感染病学会青年委员, 广西中西医结合学会肝病分会委员, 《世界华人消化杂志》编委, 《临床肝胆病杂志》特约审稿专家. 担任《中华炎症性肠病杂志》、《郑州大学学报(医学版)》等杂志编委. 主持国家自然科学基金课题2项, 省部级课题4项, 厅级课题3项, 获得省部级科技奖二等奖2项, 发表论文30余篇, SCI论文6篇.

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 马亚娟; 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 2017-04-18

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: wcjd@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/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 11 April 18, 2017

EDITORIAL

- 951 Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems

Liu XD, Lv P, Zhao ZZ, Xu XJ

- 958 Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity

Qin DM, Zhang Y, Li L

BASIC RESEARCH

- 966 Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells

Ye YQ, Zhang L, Xie J, Zhu HY, Xie Y, Zeng B

- 974 Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia

Liu Q, Bi DY, Chen W, Wen WN, Chen W, Liu X, Chang XR, Zhang GS, Yuan ZY

CLINICAL RESEARCH

- 983 Efficacy and safety of interferon α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

Fan CX, Li XF, Zhan YF, Zheng QY, Feng Q, Shi XY, Li YJ, Tan HB

REVIEW

- 989 MACC1 regulatory network in tumor metastasis

Fan JY, Zhang Y, Guo Q

- 996 Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening

Wang M, Cui BH, Sun SY, Yang S, Zhang L

RAPID COMMUNICATION

- 1002 Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up

Zhang RJ, Cai YX, Zhang N, Fu SL, Zu YK, Fu XN

- 1006 Correlation of serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Wang FM, Li L, Liu YQ, Wu ZW, Ren CZ, Lu ZW, Su Y, Nie P

- 1012 Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Huang JX, Liu XK

- 1016 Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy

Yao HY, Liu XJ, Cheng K, Liu P, Xu JP, Jiang DL

CLINICAL PRACTICE

- 1021 Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer

Zhou JJ, Cai JF

- 1026 Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors

Liu L, Wang RC, Wu CS, Wang W

- 1031 Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Lu Y, Guo MH, Bi TN, Zhang RL

CASE REPORT

- 1037 Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer

Zhou M, Wei XY, Li YX, Wen HT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 11 April 18, 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*, Xu-Dong Liu, Chief Physician, Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Xingning District, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 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: *Ya-Juan Ma* 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 April 18, 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.

非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530011

刘旭东, 主任医师, 主要从事中西医结合防治肝纤维化的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360596; 广西自然科学基金资助项目, Nos. 2014GXNSFDA118029, 2016GXNSFAA380251; 广西八桂学者建设专项经费资助.

作者贡献分布: 本文由刘旭东设计; 资料收集与论文写作由刘旭东、吕萍、赵壮志及徐新杰完成.

通讯作者: 刘旭东, 主任医师, 530011, 广西壮族自治区南宁市兴宁区华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科. lxdlhx@163.com

收稿日期: 2017-02-13

修回日期: 2017-03-13

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-18

Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems

Xu-Dong Liu, Ping Lv, Zhuang-Zhi Zhao, Xin-Jie Xu

Xu-Dong Liu, Ping Lv, Zhuang-Zhi Zhao, Xin-Jie Xu, Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360596; Guangxi Natural Science Foundation, Nos. 2014GXNSFDA118029 and 2016GXNSFAA380251; and Bagui Scholar Construction Foundation of Guangxi.

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

Received: 2017-02-13

Revised: 2017-03-13

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinicopathologic syndrome characterized by hepatocellular steatosis and fat deposition in individuals in the absence of significant alcohol intake and other specific factors that can impair liver function. According to epidemiological investigations, NAFLD has become one of the most common liver diseases in China. More and more studies show that NAFLD can influence many human body systems. This paper reviews the possible effect of NAFLD on the cardiovascular system, digestive system, respiratory system, urinary system, metabolic system and nervous system.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Clinical effect; Review

Liu XD, Lv P, Zhao ZZ, Xu XJ. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on multiple human body systems. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 951-957 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.951>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率越来越高, 其作为代谢综合征的一部分, 也属于全身性疾病的局部改变, 其是否会对全身其他系统造成影响是需要大家关注的.

同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

■ 研究前沿

本文虽对NAFLD在多个系统方面的影响作了述评, 但就文中涉及的研究, 如对呼吸功能、胃肠活动、肾功能以及神经系统影响方面的研究尚处于起步阶段, 仍然以观察到的现象为主, 深入的机制方面的研究有待加强。

变为主要特征的临床病理综合征, 据流行病学调查, NAFLD现已经成为我国最常见的肝病之一。越来越多的研究显示, NAFLD对全身多个系统均有影响, 本文就NAFLD对心血管系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、代谢系统、神经系统的相关可能的影响进行了总结评价。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 临床影响; 述评

核心提要: 一般认为非酒精性脂肪性肝病与机体代谢状态明显有关, 而对其对全身其他系统的影响知之甚少。本文就该病对心血管、消化、呼吸、泌尿、神经系统影响的相关研究进行了总结和述评。

刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 徐新杰. 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 951-957
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.951>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是无过量饮酒, 但以肝脏脂质沉积为特征的临床病理综合征, 其疾病谱包括单纯性脂肪肝, 脂肪性肝炎和肝硬化。现已成为欧、美等西方国家慢性肝病的最常见疾病^[1]。在美国, 1/3的成年人患病, 1/10的儿童及青少年患病^[2]。近年来, 随着我国生活方式及饮食结构的改变, NAFLD的发病率也呈逐年上升趋势, 并且其发生不分年龄和民族^[3,4]。NAFLD发病被认为与环境因素、基因、肥胖、饮食结构、缺乏锻炼、胰岛素抵抗、脂质过氧化、小肠内细菌的生长、铁超载等都有着密切的关系。其作为代谢综合征在肝脏的表现^[5], 越来越多研究表明, 其可能对全身多个系统造成影响, 本文主要探讨了这方面近年来的进展, 但不包括其他系统对NAFLD的影响。

1 NAFLD对心血管系统的影响

NAFLD与冠心病的发生有关。越来越多的证据将NAFLD与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)联系起来。Wu等^[6]纳入了34项研究(164494名参与者, 21项横断面研究和13项队列研究)发现, 对于一些特定的CVD、NAFLD

与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的患病率(OR = 1.87, 95%CI: 1.47-2.37)和发病率(HR = 2.31, 95%CI: 1.46-3.65), 高血压的患病率(OR = 1.24, 95%CI: 1.14-1.36)和发病率(HR = 1.16, 95%CI: 1.06-1.27)和动脉粥样硬化的患病率(OR = 1.32, 95%CI: 1.07-1.62)的风险增加相关。Targher等^[7]入选成人>18岁, 在影像学或组织学诊断为NAFLD的观察性研究, 总共纳入16个独立的前瞻性和回顾性研究, 在最终分析中包括34043个成人个体(36.3%的NAFLD)和大约2600个CVD结果(>70%CVD死亡), 发现NAFLD患者比没有NAFLD的患者具有更高的致命和/或非致命性CVD事件的风险(随机效应优势比OR = 1.64, 95%CI: 1.26-2.13), 具有更“严重”NAFLD的患者也更可能发生致命和非致命性CVD事件(OR = 2.58, 95%CI: 1.78-3.75)^[7]。

NAFLD与内皮功能障碍有关。内皮功能障碍是亚临床动脉粥样硬化的第一阶段^[8], 也是动脉粥样硬化最早的标记之一, 内皮功能通过肱动脉血流介导的血管扩张(flow-mediated diastolic, FMD)来评估, 早期的研究^[9]显示, 在NAFLD人群中FMD显著降低。最近的Thakur等^[10]的研究显示NAFLD和内皮功能障碍之间的关联, 他们在亚洲印第安人队列中, 证实NAFLD与亚临床动脉粥样硬化和内皮功能紊乱显著相关, 有趣的是, 这些结果是独立于经典心血管风险因素, 即肥胖症和代谢综合征。在另一些对照研究中发现, 伴有不伴有代谢综合征, NAFLD患者肱动脉FMD均显著降低, 表明NAFLD独立于代谢综合征^[11,12], 特别是在非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)与内皮功能障碍相关^[13], 表明肝脏炎症可能在CVD中起作用。

NAFLD与颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)有关。增加颈动脉的IMT, 被认为是亚临床动脉粥样硬化的有效参数的和中风和心肌梗死的独立预测因子^[14-16]。国内的研究^[17,18]对比了NAFLD患者和健康对照组的IMT, 发现NAFLD与IMT密切相关, 且患者的颈动脉IMT明显高于对照组(分别是0.80 mm ± 0.23 mm和0.57 mm ± 0.19 mm, $P < 0.01$)。从一个基于包括8500多例中年和老年中国人口的大调查, Huang等^[19]报道NAFLD与升高的常规危险因素IMT独立相关。Targher等^[20]在2004

年进行的研究中显示, 在非肥胖的NAFLD患者中, 正常或适度增加身体质量, 如果腹部内脏脂肪蓄积, 将促发IMT的增加. Fracanzani等^[21]在配对样本病例对照研究中(125例NAFLD患者和250例对照者), 排除了糖尿病、高血压和心血管疾病等, 性别、年龄和体质量指数匹配, 发现IMT平均值、斑块的发生率有显著差异. 在无合并代谢综合征的NAFLD与增加的颈动脉IMT和FMD强相关^[22], 同样, 在合并了代谢综合征的NAFLD患者中发现^[23,24], NAFLD与代谢综合征患者的颈动脉粥样硬化独立相关. 因此, 现有的研究认为, NAFLD是否合并代谢综合征, 均与IMT相关, 进而可能导致CVD.

2 NAFLD对消化系统的影响

NAFLD引起肠道微生态改变. 人类正常肠道菌群包括需氧菌, 兼性厌氧菌和厌氧菌, 由30属500种组成, 形成一个极其复杂的微生态系统^[25]. 研究^[26]显示, 无论任何动物, NAFLD的发生和发展与人体肠道微生态的变化密切相关. 在人类, NASH患者肠道内菌群失调, 肠杆菌等肠道革兰阴性杆菌过度生长繁殖, 肠道原有的黏膜屏障受损^[27]. 有人更进一步的用宏基因组研究^[28]显示, 在脂肪肝和健康对照之间有门和属水平的差异, 虽然拟杆菌和厚壁菌在NAFLD患者中仍然是主要的门, 但他们的比例丰度和属的检测在不同的研究中不同. 在NAFLD患者中, 通过呼吸试验检测的小肠细菌过度生长可能诱导肠微生物群和宿主相互作用, 促进疾病发展^[28]. Boursier等^[29]研究纳入57例经活检证实的NAFLD患者, 肠道微生物群的分类组成使用粪便样品的16S核糖体RNA基因测序确定, 其中30例患者在肝活检时有F0/F1纤维化期(10例NASH), 27例有显著F \geq 2纤维化(25例NASH). 在NASH和F \geq 2患者中拟杆菌丰度显著增加, 而普雷沃氏菌丰度降低; 通过多变量分析, 当F \geq 2纤维化, 拟杆菌丰度与NASH独立相关. 根据这两种细菌的丰度分层产生3个患者亚组, 其具有NAFLD病变的严重程度增加. 以上研究^[29]表明NAFLD严重性与肠道生态失调和肠道微生物群的代谢功能的变化相关, 确定拟杆菌属与NASH和纤维化独立相关.

NAFLD患者胃组织炎症因子改变. Rohini

等^[30]研究分析了来自胃切除术后的肥胖NAFLD患者的胃组织样品中的84个基因, 发现白介素8(interleukin 8, IL-8)受体- β (*IL8RB*)基因在胃组织中的过表达与肝脂肪变性、肝纤维化和NASH的组织学诊断的存在相关; 可溶性IL-1受体拮抗剂(IL1RN)的表达水平与NASH和肝纤维化的存在相关; IL-8, 趋化因子(CC基序)配体4(CCL4)和其受体趋化因子(CC基序)5型受体(CCR5)的mRNA水平显示晚期肝炎患者的显著增加, 并且与严重肝脏炎症有关; 表明肥胖相关NAFLD中, 炎症分子胃组织内表达模式的变化可能产生胃部疾病.

近来的研究^[31]再次表明脂肪在肝实质中的积累伴随着胃黏膜中的羧肽酶E(CPE)和IL-1B的编码基因的下调, 而IL-1B具有降低食欲功能. 在肝脏炎症的NAFLD患者的胃组织中, 21个基因的水平表达, 包括ADRA2B、CNR1和LEP显著改变; 还有胃黏膜内的阿片样物质信号传导的增加的迹象, 可能导致在该器官内转变为促炎环境, 并且有助于全身炎症和肝实质的病理过程, 这些能量代谢相关基因在肥胖NAFLD患者的胃组织中的差异表达, 与肝实质的变化相关, 如肝脂肪变性, 炎症, 纤维化等.

NAFLD患者胃动力障碍. 脂肪肝患者存在胆汁代谢异常^[32], 胆汁刺激胃黏膜释放促胃动素^[33], 胃动素主要刺激消化期间的胃肠运动, 但他抑制胃排空. 通过抑制胃排空, 促进胆汁反流, 刺激胃酸分泌等直接参与胃黏膜病变的形成. 这可能促进胃部疾病及症状如饱胀感的产生. 另外, 实验研究^[34]显示脂肪肝大鼠胃动力减弱, 且胃窦肌间神经丛SP表达减少, 说明胃窦组织P物质水平下降与脂肪肝胃动力减慢有一定的关系, 但P物质在脂肪肝胃动力障碍的综合因素中具体作用及机制还有待进一步研究.

3 NAFLD对呼吸系统的影响

NAFLD与肺功能降低有关. Peng等^[35]为了探讨受损的肺功能和NAFLD之间的潜在相关性, 通过使用多变量线性回归同时控制混杂因素来检查1 s预测的呼气量(forced expiratory volume, FEV) $\%$ 或预测的肺活量(forced vital capacity, FVC) $\%$ 和NAFLD之间的关联, 发现与没有脂肪变性的患者相比, 限制性肺模式与中度和重度肝脏脂肪变性的参与者显著相关,

■ 相关报道

NAFLD与冠心病、糖尿病的关系是被研究较多的领域, 而越来越多的研究显示了一些不为人熟知的方面, 如与呼吸功能降低, 与老年痴呆、帕金森病的发生, 与肾功能不全, 与胃肠动力减低等等方面有关.

创新盘点

该文是对非酒精性脂肪性肝病对全身多系统影响的一次较好的归纳和述评, 以往尚未发现相似的完整报道。

具有较大程度肝脏脂肪变性的个体具有较差的肺功能的危险。这些新的发现表明受损的肺功能也是NAFLD的肝外并发症。另一项横断面研究^[36], 也是在NAFLD患者中, 比较1 s内的FVC和FEV₁, 以评估他们的肺功能, 通过单变量和多变量逻辑回归分析, 发现NAFLD受试者的FVC和FEV₁低于其非脂肪肝的参与者, FVC和FEV₁(1)随着肝脂肪变性的程度加重而逐渐降低。这些研究都证明, NAFLD与肺功能减退有关。

4 NAFLD对肾脏的影响

Pacifico等^[37]通过研究NAFLD对超重或者肥胖儿童肾功能的相关影响, 发现与没有肝脏受累和健康受试者相比, 在患有NAFLD的患者中观察到更高的肾损害; 并且, 患有NAFLD中异常白蛋白尿的儿童较健康儿童比例更高。多因素Logistic回归分析显示, NAFLD与eGFR和/或微量白蛋白尿相关, 与人口学数据和临床变量无关。另外的研究^[38,39]也显示, NAFLD儿童有早期肾功能障碍的风险。

4.1 NAFLD与尿素氮 尿素氮是人体蛋白质代谢的主要终末产物。近来的研究发现尿素氮在NAFLD的进展中具有一定的意义。Liu等^[40]的研究认为, 尽管BUN的数值仍在正常参考值范围, 但NAFLD患者较正常健康对照组有较高的BUN。Thomsen等^[41]通过模拟尿素循环扰动的模式, 研究了尿素生成, 发现一个重要的基本代谢——全身氮稳态对肝功能的影响, 他在尿素循环扰动的模式中检查了肝组织中的尿素循环酶mRNA, 肝细胞尿素循环酶蛋白和尿素氮合成, 发现早期NASH将所有尿素循环mRNA平均降低至60%, 鸟氨酸转氨甲酰酶蛋白降至10%, 而尿素氮合成(CUN)保持不变; 重度NASH进一步将氨甲酰磷酸合成酶蛋白降低至63%, 此外, CUN降低20%。早期NASH损害参与尿素生成的基因和酶蛋白降低, 而晚期NASH导致尿素生成能力的功能降低。从而认为在代谢结果方面, NASH并不是无害的损伤, 而是损伤的表现随着疾病严重性的增加而具有连续性。而Erçin等^[42]研究BUN水平与代谢、生化和组织病理学发现非糖尿病患者与NAFLD之间密切相关。

4.2 NAFLD与尿酸 尿酸是嘌呤代谢的终产物^[43], 杨桂玲等^[44]针对血尿酸的研究提示,

NAFLD中血尿酸显著高于正常人群, 血尿酸可作为非酒精性脂肪肝的独立危险因素。郑盛等^[45]收集体检中心10460例健康体检者为研究对象, 研究分析显示尿酸与NAFLD的发病密切相关。近年来, 随着对NAFLD的相关研究进展, 高尿酸血症与NAFLD与之间的关系逐步为人们所重视。Huang等^[46]研究发现高尿酸血症与独立预测NAFLD的风险的风险有显著相关, 通过肝活检研究证实NAFLD患者的血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平与肝组织学的关系, 评估高尿酸血症和正常尿酸的NAFLD患者的内脏组织学差异, 以确定可能的危险因素。他们发现SUA水平与脂肪变性程度密切相关。与正常SUA的患者相比, 更高比例的高尿酸血症患者显示出小叶炎症严重程度增加(小叶炎症评分 ≥ 2); 与具有NAFLD的正常SUA组相比, 高尿酸血症组具有较高的非酒精性脂肪变性(≥ 5); 使用控制铁蛋白, 血清丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸转氨酶的逻辑回归模型, 高尿酸血症与晚期小叶炎症独立相关。但是另外研究^[40,47]认为, SUA升高可能引起代谢紊乱, 包括代谢综合征(metabolic syndrome, MS)和NAFLD; NAFLD患者尽管有较高的SUA水平, 但通过进一步调整胰岛素抵抗和代谢综合征成分因素后, 阳性相关性不再显著, 认为SUA主要是代谢综合征或胰岛素抵抗原因, 而不是NAFLD原因所引起。更进一步的临床研究需要证实。

5 NAFLD与代谢异常

MS是一组临床复杂的代谢紊乱的症候群, 包括高胰岛素血症、高尿酸血症、血液高凝状态、高血压、糖代谢异常、脂代谢紊乱、肥胖和微量白蛋白尿等, 多种危险因素聚集于一体, 严重威胁人类的健康。尽管, 我们一直都认为NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现^[5], 但近来研究^[48]发现, 非酒精性脂肪肝病的出现提示代谢异常的存在, NAFLD患者代谢综合征的患病率明显升高。有学者通过液相色谱-四级杆飞行时间质谱在NAFLD大鼠的肝脏和血清不同阶段在代谢水平的变化, 发现单纯性脂肪肝组大鼠肝脏出现轻度的脂肪变性并出现糖耐量异常; NASH组大鼠肝脏出现显著的大泡性脂肪变和炎症浸润, 但空腹血糖和空腹胰岛素正常; 代谢组学发现在单纯性脂肪肝组、

NASH组, 分别有57、49种肝脏代谢物发生变化, 以及50、68种血清代谢物发生变化; 他们主要参与脂质代谢和脂肪酸代谢; 有17种肝脏代谢物和4种血清代谢物在单纯性脂肪肝, NASH组发生了相同的变化, 可见NAFLD出现后表现出代谢综合征^[49]. NAFLD引起后续的代谢异常还是因为身体的代谢异常引起NAFLD仍是需要进一步研究的问题.

6 NAFLD对神经系统的影响

研究^[50]表明NAFLD与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和其他神经退行性疾病的进展有联系. Kim等^[51]发现在NAFLD野生型小鼠中用高脂饮食诱导早NAFLD病理模型, 发现急性期NAFLD期间, 小鼠形成了显著的肝脏炎症和病理学改变, 其与增加的大脑中活化的小胶质细胞数目, 增加的炎症细胞因子谱和增加的Toll样受体的表达是一致的. 慢性期NAFLD在小鼠中出现了AD的晚期病理学体征, 并且伴随有神经元凋亡; 同时, 小鼠进行喂食高脂饮食后, 脑组织低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)表达降低, 而LRP-1表达与慢性NAFLD过程中AD的进展体征相关, 并可清除 β -淀粉样蛋白. 在急性NAFLD期间, 停止喂食HFD, 可逆转小鼠肝脏病理学, 同时, 活化的小胶质细胞和神经炎症也减少, β -淀粉样蛋白斑块降低. 这可能和在没有遗传倾向的情况下, 大脑外诱导的慢性炎症诱导神经变性有关^[51].

NAFLD也诱导脑组织的分解代谢酶类和能量代谢酶类变化^[52]. 在本研究中, 大鼠3次/wk腹腔内注射CCl₄溶液持续4 wk, 测量炎症标志物乙酰胆碱酯酶, 单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO), 前氧化剂/抗氧化剂状态, ATP酶, 脂质分布, 葡萄糖水平, IL-6和肿瘤坏死因子 α 和胰岛素. 研究结果表明诱导NAFLD和胰岛素抵抗中, 伴随高血糖, 高脂血症的出现, 脑葡萄糖水平出现降低, ATP酶, 氧化剂状态(TBARS水平, 黄嘌呤氧化酶和细胞色素2E1活动)和炎症标记活性升高. 此外, 与对照相比, MAO活性在脑和肝组织中显着增加, 但在血清中降低. 脑组织病理NAFLD显示出严重的神经变性, 固缩和空化, 从而论证了伴随氧化应激和代谢障碍的同时, 进展的NAFLD可诱

导干扰分解代谢酶和能量产物的神经递质的活性; 随着与年龄相关的神经变性疾病如阿尔茨海默氏病的进展, NAFLD成为脑功能障碍和损伤的相对危险因素^[52].

7 结语

NAFLD的发展过程中, 一定程度上可能对全身各个系统造成影响. 尽管我们现在看到的这些影响只是临床中的表象或实验中观察到的现象, 相关的机制还不是很确切, 其影响的严重程度也没有评估, 但是, 从预防角度出发, 认识到NAFLD对多系统可能风险, 有助于我们更好地从人体整体角度认识NAFLD这种现代社会高发, 但不被人们重视的慢性疾病, 更好的早期预防严重的相关系统疾病. 另外, 进一步完善NAFLD的发病机制, 加强慢性局部疾病的整体效应研究, 将是我们以后需要进行的一个研究方向, 这可能为临床指导治疗及判断NAFLD的进展提供重要理论和实践依据.

8 参考文献

- 1 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病的流行病学. 中国医师进修杂志 2010; 33: 4-6
- 2 蒋树林. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学和自然史. 中国全科医学 2007; 24: 2025-2027
- 3 曹烨华. 济南市2453例体检者非酒精性脂肪性肝病的患病率及其危险因素流行病学调查. 济南: 山东大学, 2013
- 4 延华, 鲁晓岚, 高艳琼, 罗金燕. 西北地区脂肪性肝病的流行病学调查研究. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 622-627
- 5 Kobayashi M. Experimental study for active specific immunotherapy and immunotherapy using 3M KC1 solubilized tumor. *Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1985; 20: 2112-2125 [PMID: 4093687 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8325]
- 6 Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 33386 [PMID: 27633274 DOI: 10.1038/srep33386]
- 7 Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600 [PMID: 27212244 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013]
- 8 Hyperthyroidism and hypothyroidism in the elderly. *Med J Aust* 1972; 2: 979-980 [PMID: 4124649 DOI: 10.1155/2014/406960]
- 9 Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-480 [PMID: 15981216 DOI: 10.1002/hep.20781]
- 10 Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP,

应用要点

文章系统的总结了现有NAFLD对全身多系统影响的相关研究, 可能为早期预防, 诊断治疗及判断NAFLD的进展提供重要理论和临床依据.

■ 同行评价

本文较为全面评价了NAFLD对机体的系统性影响。手稿的科学性、创新性和可读性能非常好地反映目前关于NAFLD对全身多系统影响的研究水平。

- Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis* 2012; 223: 507-511 [PMID: 22748277 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.005]
- 11 Colak Y, Senates E, Yesil A, Yilmaz Y, Ozturk O, Doganay L, Coskunpinar E, Kahraman OT, Mesci B, Ulasoglu C, Tuncer I. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2013; 43: 100-107 [PMID: 22661277 DOI: 10.1007/s12020-012-9712-1]
- 12 Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, Dal K, Sen O, Deveci OS, Agladioglu K, Yeniova AO, Nazligul Y, Ertugrul DT. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 147-151 [PMID: 23085576 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a58b1]
- 13 Senturk O, Kocaman O, Hulagu S, Sahin T, Aygun C, Konduk T, Celebi A. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med J* 2008; 38: 183-189 [PMID: 17725609 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01481.x]
- 14 Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122: 10-18 [PMID: 20107284 DOI: 10.3810/pgm.2010.01.2091]
- 15 Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-835 [PMID: 11283378]
- 16 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467 [PMID: 17242284 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875]
- 17 董涛, 刘彬彬, 陆强, 刘晓丽, 焦已戣. 中青年男性非酒精性脂肪肝与颈动脉内中膜厚度的相关分析. *中国医刊* 2013; 48: 39-41
- 18 周先珊, 郭知学, 汪春. 非酒精性脂肪性肝病患者颈动脉内-中膜厚度研究. *中华保健医学杂志* 2009; 11: 365-367
- 19 Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, Li M, Liu Y, Lu J, Chen Y, Huang F, Xu B, Zhang J, Wang W, Li X, Ning G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2321-2326 [PMID: 22814750 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.252957]
- 20 Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498-2500 [PMID: 15451925]
- 21 Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, Valenti L, Maraschi A, Catapano A, Fargion S. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-78 [PMID: 18187076 DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.08.041]
- 22 Isayama T, Polak J, Eldred WD. Synaptic analysis of amacrine cells with neuropeptide Y-like immunoreactivity in turtle retina. *J Comp Neurol* 1988; 275: 452-459 [PMID: 3225348 DOI: 10.2147/VHRM.S26011]
- 23 Aygun C, Kocaman O, Sahin T, Uraz S, Eminler AT, Celebi A, Senturk O, Hulagu S. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1352-1357 [PMID: 17939039 DOI: 10.1007/s10620-007-9998-7]
- 24 Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204: 521-525 [PMID: 18947828 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.012]
- 25 Vanni E, Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: Another pathway to insulin resistance? *Hepatology* 2009; 49: 1790-1792 [PMID: 19475679 DOI: 10.1002/hep.23036]
- 26 Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1051-1063 [PMID: 26304302 DOI: 10.1111/apt.13376]
- 27 Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock* 2006; 25: 329-337 [PMID: 16670633 DOI: 10.1097/01.shk.0000192126.33823.87]
- 28 Gkolfakis P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 572-581 [PMID: 26663004]
- 29 Murphy GP, Brede HD, Weber HW, Groenewald JH, Schoonees R, Van Zyl JJ, De Klerk JN, Van Zyl JA. Treatment of baboon renal allografts with subcellular kidney cell fractions. *Surg Forum* 1968; 19: 215-217 [PMID: 4975935 DOI: 10.1002/hep.28356.]
- 30 Mehta R, Birerdinc A, Neupane A, Shamsaddini A, Afendy A, Elariny H, Chandhoke V, Baranova A, Younossi ZM. Expression of inflammation-related genes is altered in gastric tissue of patients with advanced stages of NAFLD. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 684237 [PMID: 23661906 DOI: 10.1155/2013/684237]
- 31 Oganov RG, Mustafaev II, Perova NV, Metel'skaia VA, Postol'nikov SF. [Effect of obzidan and pratsiol therapy on the blood plasma lipid profile and on the high- and low-density lipoprotein apoproteins in hypertension patients]. *Kardiologiia* 1985; 25: 44-48 [PMID: 4021272 DOI: 10.1186/1471-230X-14-72]
- 32 宗春华, 徐雷鸣, 王秀玲. 脂肪肝和胆石病的血清胆汁酸分析. *中华消化杂志* 1999; 19: 60-61
- 33 Svenberg T, Nilsson I, Samuelson K, Welbourn RD. Studies on the causal relationship between gall-bladder emptying and motilin release in man. *Acta Chir Scand Suppl* 1984; 520: 59-61 [PMID: 6594871]
- 34 常江, 秦榕, 黄华, 柳利明, 路明亮, 赵公芳. 脂肪肝大鼠胃窦组织内P物质变化的研究. *实用肝脏病杂志* 2009; 4: 252-253
- 35 Peng TC, Kao TW, Wu LW, Chen YJ, Chang YW, Wang CC, Tsao YT, Chen WL. Association

- Between Pulmonary Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the NHANES III Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e907 [PMID: 26020401 DOI: 10.1097/MD.0000000000000907]
- 36 Jung DH, Shim JY, Lee HR, Moon BS, Park BJ, Lee YJ. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Intern Med J* 2012; 42: 541-546 [PMID: 22181832 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02644.x]
 - 37 Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, Di Martino M, Gallozzi A, De Luca E, Chiesa C. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Renal Function in Children with Overweight/Obesity. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1218 [PMID: 27472326 DOI: 10.3390/ijms17081218]
 - 38 Musso G, Cassader M, Cohney S, Pinach S, Saba F, Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645-662 [PMID: 26432021 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.005]
 - 39 林胡, 傅君芬, 陈雪峰, 黄轲, 吴蔚, 梁黎. 肥胖儿童青少年非酒精性脂肪肝病早期肾功能状况研究. *浙江大学学报(医学版)* 2013; 42: 381-387
 - 40 Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X, Chen N, Lu S, Liu S, Yang S, Li X, Li Z. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes* 2016 Jul 1. [Epub ahead of print] [PMID: 27371101 DOI: 10.1111/1753-0407.12441]
 - 41 Thomsen KL, Grønbaek H, Glavind E, Hebbard L, Jessen N, Clouston A, George J, Vilstrup H. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G295-G301 [PMID: 24924745 DOI: 10.1152/ajpgi.00036.2014]
 - 42 Erçin CN, Doğru T, Çelebi G, Gürel H, Genç H, Sertoğlu E, Bağcı S. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 985-991 [PMID: 27513394 DOI: 10.3906/sag-1502-144]
 - 43 葛均波主编. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 790
 - 44 杨桂玲. 非酒精性脂肪肝与血糖、血脂、血压及尿酸水平的相关性研究. *中国医药科学* 2015; 5: 191-193
 - 45 郑盛, 尤丽英, 唐映梅, 刘海, 杨晋辉. 体检人群尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究. *中国全科医学* 2012; 15: 844-847
 - 46 Huang Q, Yu J, Zhang X, Liu S, Ge Y. Association of the serum uric acid level with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Rep* 2016; 5: 188-192 [PMID: 27446539 DOI: 10.3892/br.2016.698]
 - 47 Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep* 2015; 5: 14325 [PMID: 26395162 DOI: 10.1038/srep14325]
 - 48 陈一奕, 范竹萍, 茅益民, 邱德凯, 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的流行现状及相关性研究. *肝脏* 2008; 13: 456-458
 - 49 刘晓琳, 明雅南, 张静怡. 非酒精性脂肪性肝病不同表型的代谢组学研究. *肝脏* 2015; 20: 95-100
 - 50 Jha SK, Jha NK, Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2016 Jun 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27345267 DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.06.015]
 - 51 Kim DG, Krenz A, Toussaint LE, Maurer KJ, Robinson SA, Yan A, Torres L, Bynoe MS. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 1 [PMID: 26728181 DOI: 10.1186/s12974-015-0467-5]
 - 52 Ghareeb DA, Hafez HS, Hussien HM, Kabapy NF. Non-alcoholic fatty liver induces insulin resistance and metabolic disorders with development of brain damage and dysfunction. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 253-267 [PMID: 21881966 DOI: 10.1007/s11011-011-9261-y]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展

秦冬梅, 张钰, 李莉

背景资料

肝纤维化是一种可逆的病理过程, 目前尚无良好治疗方法。与此同时, 中药防治肝纤维化的效果及优势日益凸显, 为临床预防和彻底治愈肝纤维化带来了重要转机。

秦冬梅, 张钰, 石河子大学药学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

秦冬梅, 李莉, 新疆医科大学药学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

秦冬梅, 副教授, 主要从事天然药物及制剂研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81560680。

作者贡献分布: 本文由秦冬梅定题、文献查阅、写作、审校及修改; 张钰进行文献查阅、写作及修改; 李莉修改并指导。

通讯作者: 李莉, 教授, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐新医路8号, 新疆医科大学药学院。
llxjmu@163.com
电话: 0991-4362505

收稿日期: 2017-02-15

修回日期: 2017-03-08

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, Li Li

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong-Mei Qin, Li Li, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560680.

Correspondence to: Li Li, Professor, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, 8 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. llxjmu@163.com

Received: 2017-02-15

Revised: 2017-03-08

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathological process for various kinds of chronic liver diseases to progress to cirrhosis and even liver cancer. Currently, many natural medicines have been reported and demonstrated to be effective in preventing and curing hepatic fibrosis with few side effects. In China, these medicines are easily available because of the wide raw material source here. These medicines exert anti-fibrosis effects via multiple targets at multiple levels. Therefore, they have their own advantages in healing hepatic fibrosis. This paper summarizes the mechanism of hepatic fibrosis and the progress in research of natural medicines and their active ingredients that have anti-hepatic fibrosis activity, with an aim to provide some clues to preventing and curing hepatic fibrosis with Chinese herbal medicines.

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

Key Words: Anti-hepatic fibrosis; Chinese herbal medicines; Compound

Qin DM, Zhang Y, Li L. Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 958-965
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.958>

同行评议者

李欣, 副教授, 河南科技大学食品与生物工程学院; 梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药理学系

摘要

肝纤维化是由各类慢性肝病最终发展为肝硬化以及肝癌的必经病理学过程, 常伴随于由各种致病因素引起的多种肝脏疾病的病程中。目前已被研究报道的多种天然药物均对肝纤维化的预防和治疗均有一定的效果, 在我国这类天然药物种类多, 来源广, 易于获得, 且治疗过程中的不良反应小, 并且通过多靶点多层次发挥其抗肝纤维化的作用, 在防治肝纤维化方面有着独到的优势。阐述肝纤维化的发病机制和不同种类天然药物的作用效果及机制, 对临床上深入开展中药防治肝纤维化的研究提供一定的参考价值。

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

关键词: 抗肝纤维化; 中药; 单体化合物

核心提要: 肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单体的防治机制的阐述, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据。

秦冬梅, 张钰, 李莉. 具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 958-965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.958>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis/liver fibrosis, HF/LF)是继发于多种原因而引起的急慢性肝损伤后的一种机体自我损伤修复机制^[1], 这些原因包括某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等多种损伤因素^[2]。肝纤维化在病理上是由于胶原等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分合成增加和降解不足而导致的, 表现为ECM在肝组织内的过度异常沉积, 从而破坏肝组织结构和肝脏生理功能^[3], 是由慢性肝病最终发展为肝硬化甚至肝癌的必经阶段。当前大量研究表明, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活和转化是致使肝纤维化发生的最关键环节。由各种致病因素所引起的多种肝脏疾病的病程中均伴有不同程度的肝纤维化, 随着近年来对其发病机制的研究不断深入, 认为肝纤维化是完全可以被逆转的过程^[4], 因此深入了解肝纤维化的

病因病机和治疗药物的作用原理, 对临床寻找新的特效药物具有意义^[5,6]。近年来, 随着临床上对肝纤维化防治工作的重视程度逐渐提升, 使得寻找有效的中药及活性成分的意义逐渐凸显, 本文将从肝纤维化的发病机制、单味植物药和有效活性成分的临床治疗效果及其作用机制进行综述。

1 肝纤维化的发生

肝纤维化是由多种因素, 如某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等原因而引起急慢性肝损伤后, 机体的一种自我损伤修复性反应。我国是病毒性肝炎的重灾区, 在我国境内, 据不完全统计, 慢性肝炎的患者数千万, 其中约1/10-1/3的慢性肝炎患者有可能发展为肝硬化^[3], 而其他肝脏疾病如自身免疫性肝炎、乙醇性肝病、非乙醇性肝病和自发性胆汁淤积等疾病也可以引起肝纤维化发生甚至最终引发肝癌。肝纤维化的形成机制十分复杂, 本文将从ECM、HSC及其他细胞因子方面对肝纤维化的发生进行介绍。

1.1 ECM与肝纤维化 肝纤维化在病理上是由于胶原等ECM成分合成增加和/或降解不足而导致的, 病理学上表现为ECM的过量异常沉积。当肝纤维化发展到中后期时, 肝组织内的ECM含量约为正常时含量的6倍, 其中胶原是ECM的重要组成部分^[7], 此外, ECM还包括蛋白多糖、弹性蛋白和非胶原糖蛋白等其他成分。肝脏内的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)主要产生于HSC, MMPs可以特异性的水解胶原及其他蛋白, TIMPs是MMPs的特异性组织抑制剂。在肝损伤的初期病程中, 大量的ECM被MMPs水解, 在肝损伤因子的持续刺激作用下, 纤维的产生量远多于其降解量, 使得ECM过量沉积, 加重肝脏炎症病情。肝纤维化过程中, TIMPs表达增多, 通过抑制MMPs的合成及活性上调ECM的合成量, 导致ECM的合成和降解失去原有的平衡。目前有相关研究^[8]表明, 除HSC外, 骨髓、上皮细胞间充质转细胞和门脉区成纤维细胞也可以合成分泌ECM。羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)是胶原纤维所独具的氨基酸, 大量科学实验中通过测得Hyp的含量来判断肝组织内

■ 研究前沿

本文对目前具有抗肝纤维化作用的中药进行整理, 详细阐述了肝纤维化发病机制以及药物分子作用机制, 而相关的毒理学及药效学评价, 以及单体物质的有效分离是该领域亟待研究的重点问题。

■ 创新盘点

本文针对每一种抗肝纤维化药物及化学成分的作用机制均进行阐述, 有助于读者从分子层面熟悉并了解药物的具体治疗方式。

的胶原水平。

1.2 HSC与肝纤维化 在正常的生理状态下, HSC是存在于肝脏窦周间隙和肝细胞间窝内的非实质性细胞, 是肝纤维化过程中的重要参与因素, 尤其在肝损伤状态下其对病情的影响十分突出^[9,10]。HSC是肝纤维化病程中主要的纤维源性细胞和ECM的最主要产生细胞, 能够合成降解基质时所需要的关键性成分MMPs及TIMPs。HSC的活化分为启动期和持续期: 启动期是在细胞因子的刺激作用下, 发生细胞表型的改变, 主要依赖于旁分泌机制; 持续期是各种刺激因素维持HSC的活化表型, 引起持续的肝损害导致肝纤维化的发生^[11]。在正常生理状态下, HSC的主要作用是储存维生素A脂滴, 故HSC又名储脂细胞, 位于肝脏窦周Disse间隙和肝细胞间窝内, 不合成或合成少量ECM^[12], 而在肝损伤状态下, HSC由含维生素A脂滴的静止状态转化为被“激活”的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 可以合成并分泌多种ECM成分如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I、III型胶原纤维^[13], 并且正反馈作用于肌纤维母细胞的增殖^[14]。完全激活的HSC具有高增殖性, 胞内不再储存有维生素A, 同时由于受到细胞因子等的趋化作用, HSC会迁移至损伤修复的部位, 既产生肝脏内大部分的ECM, 又可以通过合成MMPs和TIMPs调节ECM的降解^[7], 从多个方面影响肝纤维化的发生。因此, 促使ECM降解并抑制其合成, 诱导加速HSC/MFB的凋亡都是防治和逆转肝纤维化病程中的关键所在^[15]。

1.3 细胞因子

1.3.1 血小板衍生生长因子: 目前认为在已知的具有促进HSC增殖活化作用的细胞因子中, 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的效果是最强的^[16]。目前有学者认为^[17], PDGF通过直接刺激HSC增殖使其进一步转化为肌成纤维细胞, 合成分泌大量ECM, 并通过上调TIMP-1的表达间接地引起ECM在肝内的过量沉积。Thieringer等^[18]研究的结果表明, PDGF-A转基因小鼠可以自发地出现肝纤维化病征, 其发生机制可能是PDGF-A通过上调转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)的表达激活HSC, 促进肝纤维化发生。除此之外, PDGF还可以促进肌纤维母细胞产生I、III型

胶原, 加重肝纤维化。Borkham-kamphorst等^[19]通过实验发现, 通过胆管结扎术造肝纤维化动物模型, 并将构建PDGF- β 可溶性受体表达载体经尾静脉导入动物模型, 发现 α -SMA和I型胶原表达下降, 肝纤维化的程度有所减轻。

1.3.2 TGF- β 与Smad家族: 在肝脏内, TGF- β 主要由MFB和枯否细胞等非实质细胞合成分泌, 在组织纤维化病变的初期进行主要表达^[20], 其在被合成和分泌时其无生物学活性, 只有当被活化并与受体结合后才会产生活性。TGF- β 家族由TGF- β 1-TGF- β 6组成, 其中TGF- β 1是其中最高效的促发肝纤维化的一种细胞因子, 其最为突出的作用是促使胶原和基质过分合成和沉积在肝组织, 并抑制其降解而引起或加重肝纤维化^[21]。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是TGF- β 1的下游反应元件, 可间接促进HSC的增殖和ECM的积聚^[22]。

Smad蛋白是TGF- β /Smad信号通路中发挥着非常重要的作用, 与肝纤维化过程的联系十分紧密。截至目前, 共有10种Smad蛋白经科学研究被发现和熟知。其中Smad2、Smad3是TGF- β 信号转导通路的下游信号因子, 具有活化HSC的作用, 且Smad2、Smad3具有较高同源性^[23]。经进一步研究发现, 对进行Smad2基因剔除小鼠作为模型研究后发现, 经二甲基亚硝胺处理后的、未做基因剔除的小鼠肝脏坏死的范围和肝组织中的TGF- β 和Smad3的表达均高于Smad2基因剔除的小鼠^[24,25], 故推测, Smad2表达的增多加大肝坏死的范围并加重肝纤维化的病^[26,27]。

2 中药治疗肝纤维化的现状

由于肝纤维化的发病范围广, 给人类健康带来了极大的威胁, 目前各国学者均致力于研究对抗肝纤维化的有效药物, 并发现中药及其提取物在肝纤维化的防治方面有着独到的优势。由于传统中医学诊断肝纤维化属于“积聚”、“胁痛”、“臌胀”的病理范畴, 并无“肝纤维化”一词, 故对此症以湿热、气血蕴结进行治疗, 疗效尤以活血化瘀类中药材和有效单体成分对肝纤维化的效果最佳。因此目前对于中药抗肝纤维化的研究较为充分, 临床及实验室大量研究证实其疗效显著, 并通过药理实验阐明其治疗作用机制, 为更加深入地研究中药对

抗肝纤维化提供了大量可靠的理论基础。

3 抗肝纤维化单味中药

3.1 活血化瘀类

3.1.1 丹参: 丹参为唇形科多年生草本植物丹参的干燥根及根茎, 据文献记载, 丹参始见于《神农本草经》, 是一种非常常见的中药。丹参性微寒、味苦、无毒, 归心、肝经, 具备活血化瘀、疏经通络、清心除烦之效。在大鼠肝纤维化模型的试验中, Wasser等发现^[28], 丹参可以在抑制大鼠肝组织TIMP-1 mRNA表达的同时, 促进MMPs mRNA的表达, 达到促进ECM的降解的效果。刘丽等^[29]和王占魁等^[30]通过实验发现丹参的一种水溶性活性提取单体IH764-3在降低大鼠肝脏内胶原沉积的同时, 相较于模型组还能显著下调TIMP-1蛋白表达; 且丹参单体IH764-3组的TGF- β 1合成量比模型组降低32.5%, 说明丹参单体IH764-3可能通过抑制TGF- β 1的合成下调TIMP-1 mRNA的表达。

3.1.2 菊苣: 菊苣是菊科菊苣属2年生多年生的草本植物, 原产于欧洲地区, 目前国内较为广泛的分布于新疆南部及其周边的地区, 是维吾尔族和蒙古族的常用药材, 常取其地上干燥部位及根和种子入药, 据记载具有清肝利胆、利尿消肿、健胃消食、清热解毒的医疗功效, 维医将其广泛应用于临床上肝肾疾病的治疗。菊苣提取物对乙醇引起的肝损伤小鼠的肝肿胀有一定抑制作用, 使血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、CHO、TG、肝组织超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛及NO向正常水平恢复, 能改善肝脏病变状况, 提示菊苣对乙醇引起的小鼠肝损伤有一定的保护作用^[31]。此外研究^[32,33]表明, 毛菊苣提取物对CCl₄及硫代乙酰胺所致的大鼠肝纤维化具有明显的保肝降酶作用, 对CCl₄及硫代乙酰胺所致大鼠肝纤维化的病理有明显的改善, 可减轻肝细胞浊肿, 气球样变性显著减少, 炎性细胞浸润, 使得肝功能得到一定的改善。我们在前期的研究^[34,35]表明, 毛菊苣萃取物在抗肝细胞损伤、抑制HSC的活化和降低TGF- β 1合成分泌方面有着积极的作用, 能有效的防治由于药物诱导所致的大鼠肝纤维化模型在病情上进一步恶化。

3.2 益气养阴类

3.2.1 黄芪: 黄芪为豆科草本植物蒙古黄芪、膜荚黄芪的根, 黄芪性微温, 味甘, 归肺、脾、肝、肾经, 具备升阳固表、排脓生肌、补中益气、利水消肿之效。徐方明等通过实验发现^[36], 对于胆汁淤积型肝纤维化大鼠模型, 经黄芪多糖干预后的大鼠死亡率和肝组织Hyp含量显著降低, 肝纤维组织的增生程度出现明显改善, 证明黄芪多糖对胆汁淤积型肝纤维化具有良好的治疗效果。孙玉凤等^[37]的研究表明, 在使用c14造肝纤维化的大鼠模型实验中, 黄芪给药组较模型组的肝纤维化程度较轻, 可见有间隙的纤维间隔形成并有少量的胶原纤维沉积。阎小女等^[38]的实验研究表明, 中药丹参和黄芪配伍应用对CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型有非常明显的治疗作用, 使得肝脏内胶原含量有所下降, 纤维化程度较应用单味药有明显减轻。杜宇琼等^[39]亦通过实验发现, 经黄芪灌胃的模型组大鼠肝脏内MMP-1水平明显升高, TIMP-1水平明显下降, 促使ECM降解, 减轻肝纤维化病情。

3.2.2 冬虫夏草: 冬虫夏草简称虫草, 为麦角科真菌寄生在鳞翅目蝙蝠蛾科昆虫蝙蝠蛾上的干燥虫体。虫草性甘平, 归肾、肺经, 具备滋肝益气、止血化痰、补肺阴益肾阳之效。吴建良等^[40]研究发现, 冬虫夏草能通过下调Smad3和TGF- β 的基因表达与蛋白分泌, 抑制ECM在肝脏内的合成和积聚, 从而抑制肝纤维化发展, 在肝纤维化后期, 虫草能够抑制胶原纤维的合成。在吴建良等^[41]的其他研究中也证明, 虫草组Smad3的表达较模型组明显降低, 说明虫草可能通过下调Smad3基因的表达, 抑制肝纤维化的形成。在吴素体等^[42]的研究中显示, 冬虫夏草、发酵虫草菌粉和蛹虫草菌粉胶囊对人HSC(LX-2)有明显的抑制作用。

3.3 清热散结类

3.3.1 苦参: 苦参为豆科苦参属植物的干燥根, 性寒, 味苦, 归心、肝、胃、大肠、膀胱经, 具备清热除湿、抗炎杀菌、利尿之效。苦参素是从苦参中提取出的混合型生物碱, 临床上常用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗。张建荣等^[43]的实验证明, 经苦参素处理的肝硬化模型大鼠的肝组织中MMP-13表达显著增加, 且I、III型胶原的表达显著降低, 说明苦参素可能通过促进MMP-13的表达来抑制HSC的激活, 减少

应用要点

目前各领域学者对肝纤维化的研究已成为医学界一个热点方向, 本文为更多科研工作者提供研究思路, 为更好地治疗该种疾病提供了大量科学依据。

同行评价

作者查阅大量资料, 对于中药抗肝纤维化的研究做了大量工作, 有一定的学术价值。

I、III型胶原的合成及分泌, 达到改善肝纤维化的目的。苦参素还能通过使HSC的增殖和凋亡在肝脏内保持动态平衡, 抑制ECM的产生, 起到其抗肝纤维化的作用。但目前在临床上, 由于苦参对肝纤维化的研究还需进一步深化, 其有效作用成分也不十分明确, 因此苦参多用于与其他药物联合使用对肝纤维化进行治疗。

3.3.2 胡黄连: 胡黄连为玄参科多年生草本植物, 其性寒, 味苦, 无毒, 归心、胃、肝、大肠经, 具备清虚热、除疳热、消湿热之效。顾伟等发现胡黄连苷II为胡黄连中的一种有效成分, 具有明显的保护肝损伤、抗氧化的功效。他的实验证明, 胡黄连苷II通过清除肝细胞(L-02细胞株)内的活性氧对H₂O₂引起的肝损伤具有明显的保护作用^[44]。

3.3.3 汉防己: 汉防己为防己科植物粉防己的干燥根, 始见于《神农本草经》。其性寒, 味苦, 入膀胱、脾、肾经, 具备利湿消肿、祛风止痛之效。汉防己甲素是从粉防己根中提取出的生物碱。吴国栋等^[45]认为, 防己甲素的抗肝纤维化作用可能与其能够使纤维母细胞发生病变相关。汉防己甲素还能够使病理模型组动物肝内的I型胶原含量降低, 而III型胶原无明显变化, 说明汉防己甲素能延缓肝纤维化的进展。此外, 还有动物和临床试验发现^[46], 汉防己甲素具有抑制HSC增殖和转化的作用, 并且抑制HBV的复制, 可以用于肝纤维化的防治。

4 中药有效成分抗肝纤维化

4.1 黄酮类

4.1.1 黄芩苷: 黄芩苷是从唇形科植物黄芩根中分离出来的一种黄酮类化合物。对于CCl₄所致的小鼠亚急性肝纤维化模型, 黄芩苷有明显的保护作用, 其作用机制可能是通过抑制TGF-β1的表达而发挥抗肝纤维化功效^[47,48]。经进一步研究^[49]表明, 黄芩苷可能是通过抑制肝纤维化相关因子如TGF-β1、PDGF和TNF-α的表达, 发挥其抗肝纤维化的作用。黄芩苷还可通过其他途径对肝组织形成保护作用, 在相关实验中, 对CCl₄所致的大鼠慢性肝纤维化模型进行腹腔注射黄芩苷, 能够有效地改善其肝纤维化程度, 分析可能与降低TGF-β1、TNF-α等的含量及抑制PDGF-β受体的表达有关^[50,51]。

4.1.2 二氢黄酮: 二氢黄酮为一种黄酮类衍生物, 在植物界中常以游离或结合型存在, 如葡

萄柚皮、佛手果实及橙皮中均有二氢黄酮的存在。以柚皮素为例, 对于经二甲基亚硝胺所诱导的大鼠肝损伤模型中, 给予柚皮素后的模型大鼠经肝组织检查后发现其肝脏中HSC的数量明显降低, 说明柚皮素对二甲基亚硝胺所致的肝损伤大鼠具有显著的护肝作用和抗肝纤维化功效^[52]。

4.1.3 其他黄酮类: 水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟的果实中提取的一种黄酮木质素类化合物, 包括4个同分异构体, 其中其主要药理作用的是水飞蓟宾。相关科学实验的研究^[53]表明, 对乙醇性肝纤维化模型大鼠经灌胃给予水飞蓟宾高、中、低剂量组后, 其肝内Hyp含量、III型前胶原和IV型胶原含量对比于模型组有明显的下降, 肝细胞水肿、坏死情况得到明显改善, 汇管区结缔组织增生程度不明显, 说明水飞蓟宾对乙醇性肝纤维化具有良好的治疗效果。此外, 还有研究^[54]表明, 经注射CCl₄所致的肝纤维化模型大鼠灌胃给予水飞蓟宾4 wk和6 wk后, CTGF的表达显著减少, 间接产生抑制HSC增殖和胶原沉积的作用。

4.2 多糖 多糖是由至少10个单糖组成的高聚碳水化合物, 是许多植物药材的主要活性成分之一, 目前临床上已公认多糖具有抗病毒、抗癌、降血糖及免疫调节等诸多功效。多糖种类繁多, 本文以黄芪多糖和虫草多糖为例介绍其抗肝纤维化的研究进展。

4.2.1 黄芪多糖: 黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)是植物药黄芪中非常重要的一类有效活性成分, 在张晨等^[55]的研究中得出结论, 经APS高剂量组干预后的大鼠肝纤维化程度较模型组有明显的改善, 肝纤维化四项的水平有明显降低, I型胶原含量减少, 说明APS对CCl₄所致的大鼠肝纤维化模型有明显的治疗作用, 其机制可能与抑制胶原合成与分泌有关。秦哲等^[56]也在研究中发现, 在皮下注射CCl₄制备大鼠肝纤维化模型的同时给予APS的主要组分FAPS干预8 wk后, 大鼠肝组织中Hyp含量、IV型胶原水平、血清ALT、AST、ALP活性均显著降低, 说明APS(FAPS)对CCl₄所致大鼠化学性肝纤维化有一定的修复作用。

4.2.2 虫草多糖: 虫草多糖是从冬虫夏草菌丝中提取的一类半乳甘露聚糖, 据现代药理学研究显示, 虫草多糖具有护肝肾、抗氧化、抗癌和免疫调节等功效^[57,58], 彭景华^[59]的研究表明, 虫

草多糖对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化有显著的治疗效果, 其肝组织内Hyp的含量和血清肝功能指标显著降低, 胶原染色结果也显示胶原含量较模型组有明显下降, 表明虫草多糖具有抗肝纤维化和缓解肝损伤的功效. 李风华等^[60]的研究也能证明上述结论, 并提示其作用机制可能是降低肝组织内I、IV型胶原含量和促使MMP-2的表达增多.

4.3 萜类

4.3.1 倍半萜: 倍半萜如青蒿琥酯, 青蒿琥酯是青蒿素的水溶性衍生物, 青蒿素是从菊科植物黄花蒿中分离纯化得到的倍半萜内酯类化合物, 主要用于疟疾等疾病的治疗. 近来研究表明, 青蒿琥酯可以阻止CCl₄所致肝纤维化小鼠的肝内胶原在肝小叶附近积聚^[61], 并抑制活化的HSC持续增殖, 导致TIMP-1的表达减少, 间接增强MMP-1的活性, 加速对胶原的降解^[62]. 此外, 杨冬娣等^[63]的实验结果表明, 青蒿琥酯有降低I、III型胶原表达的作用. 由此可见, 青蒿琥酯可以通过多种方式发挥其抗肝纤维化的药理作用.

4.3.2 四环三萜: 三七总皂苷(total saponins of panax notoginseng, PNS)又名三七总苷, 是五加科植物三七Panax notoginseng(Burk.)F.H.Chen的主要有效活性成分. 三七总苷主要包括人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1以及三七皂苷R1, 属于四环三萜类化合物. 研究^[64]表明, 经免疫组织化学观察三七总皂苷能减轻CCl₄造成的小鼠肝纤维化程度, 并提示其可能通过抑制I、III型胶原和TGF-β1表达发挥作用. 另外从mRNA水平观察, 三七总皂苷能抑制肝纤维大鼠TIMP-1并促进MMP-13的表达, 促进胶原降解^[65].

4.3.3 五环三萜: 熊果酸(ursolic acid, UA)又名乌索酸, 是一种广泛分布于植物药材(如连翘、山楂、女贞子等)中的五环三萜类化合物, 具有抗炎杀菌、降血糖、抗胆汁淤积及恢复肝功等作用. 日本学者的研究^[66]结果表明, UA在诱导MFB凋亡的同时, 并不会对正常的肝细胞或静息态的HSC产生促凋亡的效果. 此外, UA还可以通过阻止HSC的激活来延缓或改善肝纤维化病情^[67].

5 结语

本文综合阐述了肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单

体的防治机制, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据. 中医药是中华民族文明传承中的无价瑰宝, 目前其治疗理念及手段正在逐渐地为世界各地所接受, 各类科学研究也证实中药对各类无良好诊治手段的疾病有着积极的治疗效果, 和广阔的应用前景. 但在一定程度上, 中药治疗各类疾病的过程中也存在着一些问题: (1)中药有效部位、有效成分的概念较为笼统, 应对此进行更加深入的研究, 分离提纯并最终确定有效单体, 为临床治疗提供更为直接的方案; (2)药物的毒理学评价及药效学评价不够全面充分; (3)目前实验型所用动物肝纤维化模型较为单一, 而实际的病理过程中由于肝纤维化的诱因种类繁多, 发病机制和程度各不相同, 在这一点上单纯的实验型动物模型并不能满足研究需要; (4)在明确中药对肝纤维化的防治效果之后, 应该采取更有效的治疗手段, 如药物与物理治疗相结合, 中医与西医技术相结合等方式达到更理想的治疗效果.

6 参考文献

- 1 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250 [PMID: 10644669]
- 2 Choi JH, Hwang YP, Choi CY, Chung YC, Jeong HG. Anti-fibrotic effects of the anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato on hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine administration in rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 3137-3143 [PMID: 20728498 DOI: 10.1016/j.fct.2010.08.009]
- 3 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 268-274
- 4 Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G7-G11 [PMID: 10898741]
- 5 Lamireau T, Desmoulière A, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Archives De Pédiatrie Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 2002; 9: 392
- 6 Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 231-242 [PMID: 15115333 DOI: 10.1016/j.dld.2004.01.003]
- 7 高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2263-2269
- 8 Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]
- 9 Friedman SL, Arthur MJP. Reversing hepatic fibrosis. *J Sci Med* 2002
- 10 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis:

- signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
- 11 张莎莎, 吕文良, 张旭, 陈兰羽, 杨广栋, 李娟梅, 徐晨光. 肝纤维化的发病机制研究进展. *浙江中医药大学学报* 2011; 5: 797-802
 - 12 陈宵瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展. *实用肝脏病杂志* 2016; 1: 121-124
 - 13 Milani S, Herbst H, Schuppan D, Hahn EG, Stein H. In situ hybridization for procollagen types I, III and IV mRNA in normal and fibrotic rat liver: evidence for predominant expression in nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 1989; 10: 84-92 [PMID: 2737606 DOI: 10.1002/hep.1840100117]
 - 14 齐海宇, 孙芳芳, 阴赓宏. 肝纤维化的病因及其发病机制. *中国医刊* 2011; 46: 12-14
 - 15 Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis* 2016; 34: 410-422 [PMID: 27170396 DOI: 10.1159/000444556]
 - 16 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074 [PMID: 17397961 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.029]
 - 17 Shin HW, Park SY, Lee KB, Shin E, Nam SW, Lee JY, Jang JJ. Transcriptional profiling and Wnt signaling activation in proliferation of human hepatic stellate cells induced by PDGF-BB. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 486-495 [PMID: 20037267 DOI: 10.3350/kjhep.2009.15.4.486]
 - 18 Thieringer F, Maass T, Czochra P, Kloplic B, Conrad I, Friebe D, Schirmacher P, Lohse AW, Blessing M, Galle PR, Teufel A, Kanzler S. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A. *Gene* 2008; 423: 23-28 [PMID: 18598744 DOI: 10.1016/j.gene.2008.05.022]
 - 19 Borkham-Kamphorst E, Herrmann J, Stoll D, Treptau J, Gressner AM, Weiskirchen R. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis. *Lab Invest* 2004; 84: 766-777 [PMID: 15077122 DOI: 10.1038/labinvest.3700094]
 - 20 Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28: 1065-1079 [PMID: 18783549 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01826.x]
 - 21 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745 DOI: 10.1002/path.2277]
 - 22 Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 1991; 114: 1285-1294 [PMID: 1654338]
 - 23 Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science* 2002; 296: 1646-1647 [PMID: 12040180 DOI: 10.1126/science.1071809]
 - 24 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF- β /smad信号转导通路与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1601-1605
 - 25 孙校男, 王先开, 娄国强. Smad蛋白和肝纤维化. *国外医学流行病学传染病学分册* 2005; 32: 243-245
 - 26 Saile B, Matthes N, Knittel T, Ramadori G. Transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; 30: 196-202 [PMID: 10385656 DOI: 10.1002/hep.510300144]
 - 27 付玲珠, 郑婷, 张永生. TGF- β /smad信号转导通路与肝纤维化研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2014; 19: 1189-1195
 - 28 Wasser S, Ho JM, Ang HK, Tan CE. *Salvia miltiorrhiza* reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 1998; 29: 760-771 [PMID: 9833914]
 - 29 刘丽, 姜慧卿, 张晓岚. 丹参单体IH764-3对H₂O₂刺激肝星状细胞增殖和胶原合成的影响及其机制. *中国应用生理学杂志* 2003; 19: 78-81
 - 30 王占魁, 姜慧卿, 刘丽, 张晓岚. 丹参单体IH764-3抗肝纤维化作用研究. *中国中西医结合消化杂志* 2004; 12: 140-142
 - 31 秦冬梅, 胡利萍, 曹文疆, 王新春, 张永军, 张悦新. 维药菊苣提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 128-131
 - 32 Ahmed B, Bawa S, Siddiqui A B, Alam T, Alam S A. Components from seeds of *Cichorium intybus* Linn. *J Indian Journal of Chemistry* 2002; 41B: 2701-2705
 - 33 Ahmed B, Khan S, Masood MH, Siddique AH. Anti-hepatotoxic activity of cichotyboside, a sesquiterpene glycoside from the seeds of *Cichorium intybus*. *J Asian Nat Prod Res* 2008; 10: 223-231 [PMID: 18335337 DOI: 10.1080/10286020701590764]
 - 34 Qin D, Wen Z, Nie Y, Yao G. Effect of *Cichorium Glandulosum* Extracts on CCl₄-Induced Hepatic Fibrosis. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: e10908 [PMID: 24693382 DOI: 10.5812/ircmj.10908]
 - 35 秦冬梅, 文志萍, 王新春, 曹文江, 陈文. 维药毛菊苣萃取物对肝纤维化大鼠的保护作用. *中国医院药学杂志* 2013; 33: 1480-1483
 - 36 徐方明, 过建春, 包剑锋, 王运发, 徐骥. 黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型TGF- β_1 的影响. *中华中医药学刊* 2012; 5: 1026-1029
 - 37 孙玉凤, 冯志杰, 孙泽明, 姚希贤. 黄芪抗肝纤维化的实验研究. *河北中医药学报* 2008; 23: 9-10
 - 38 阎小女, 王金茹, 韩子岩. 丹参与黄芪配伍干预四氯化碳诱导大鼠肝损伤的实验研究. *山西医科大学学报* 2014; 45: 450-452
 - 39 杜宇琼, 车念聪, 赵晖, 法振鹏, 季巍巍. 黄芪对肝纤维化大鼠肝组织TIMP-1及MMP-1表达的影响. *北京中医药大学学报* 2013; 36: 775-778
 - 40 吴建良, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化的作用. *中西医结合肝病杂志* 2001; 11: 382-384
 - 41 吴建良, 王志勇, 孙丽伟, 郭赞, 付金龙, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化小鼠Smad3蛋白表达的影响. *中国中医急症* 2011; 20: 1786-1788
 - 42 吴素体, 白金霞, 王治, 戴领, 吕青远, 于超, 韩晋, 袁海龙. 冬虫夏草及人工虫草抗肝纤维化作用谱效关系研究. *环球中医药* 2013; 6: 801-805
 - 43 张建荣, 刘志刚, 李丽华, 李玉芳, 韩书霞. 苦参素对肝星状细胞胶原降解蛋白MMP13表达的影响. *河北医科大学学报* 2011; 32: 928-929
 - 44 顾伟, 范昕建, 吴疆, 牛智强. 胡黄连苷 II 对H₂O₂损伤L-02细胞的保护作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3274-3278
 - 45 吴国栋, 罗端德. 汉防己甲素抑制大鼠肝纤维化的实验研究. *中西医结合肝病杂志* 2002; 4: 228-230

- 46 权启镇, 王要军, 权源, 权华, 贾爱芹, 江学良, 孙自勤. 复方汉防己冲剂抗肝纤维化的实验研究. *中华肝病杂志* 2007; 15: 873-874
- 47 刘世杰, 姜宏齐, 马英杰. 黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子 $\beta 1$ 的表达发挥抗肝纤维化作用. *哈尔滨医科大学学报* 2011; 45: 128
- 48 刘志勇, 叶军, 薛东英. 黄芩苷对肝纤维化大鼠相关细胞因子表达的影响. *中国当代医药* 2013; 20: 18-21
- 49 吴芙蓉, 姜玲, 何晓丽, 张琼, 李培芳, 王静. 橙皮苷对化学性肝纤维化大鼠的保护作用. *中药材* 2015; 38: 2390-2393
- 50 Peng XD, Dai LL, Huang CQ, He CM, Chen LJ. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4720-4725 [PMID: 19787836]
- 51 Wu YL, Lian LH, Wan Y, Nan JX. Baicalein inhibits nuclear factor- κ B and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 526-534 [PMID: 20850421 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008]
- 52 Lee MH, Yoon S, Moon JO. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 72-76 [PMID: 14709902]
- 53 黄静, 龙子江, 李丽, 陆松侠. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用. *中成药* 2016; 38: 229-234
- 54 宋维芳, 许瑞龄, 王登妮, 王明亮, 宋彬好, 徐军全. 水飞蓟宾对大鼠实验性肝纤维化发生发展作用机制的研究. *山西医科大学学报* 2009; 40: 423-426
- 55 张晨, 黄进, 詹菲, 张进. 黄芪多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的保护作用. *世界中医药* 2015; 6: 887-890
- 56 秦哲. 黄芪发酵后主要有效成分变化分析及多糖对大鼠实验性肝纤维化影响. 甘肃省: 甘肃农业大学, 2012
- 57 Ji NF, Yao LS, Li Y, He W, Yi KS, Huang M. Polysaccharide of *Cordyceps sinensis* enhances cisplatin cytotoxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 359-367 [PMID: 21382957 DOI: 10.1177/1534735410392573]
- 58 Shen W, Song D, Wu J, Zhang W. Protective effect of a polysaccharide isolated from a cultivated *Cordyceps mycelia* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. *Phytother Res* 2011; 25: 675-680 [PMID: 21043033 DOI: 10.1002/ptr.3320]
- 59 彭景华, 李雪梅, 胡义扬, 冯琴. 虫草多糖对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠脂质过氧化及肝细胞再生的影响. *中国中药杂志* 2013; 38: 391-396
- 60 李风华, 刘平, 熊卫国, 徐光福. 虫草多糖逆转DMN诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究. *中国中药杂志* 2006; 31: 1968-1971
- 61 方步武, 来丽娜, 林雅军, 马敏, 甄山林, 林秀珍, 崔志清, 高卫真, 张才丽, 姜建石. 青蒿琥酯抗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用. *中国药理学通报* 2005; 21: 762-763
- 62 陈津岩, 刘金元, 杨冬娣, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中MMP-1及TIMP-1的影响. *中医药信息* 2009; 26: 129-131
- 63 杨冬娣, 刘金元, 张慧婕, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中I型、III型胶原表达的影响. *河南中医* 2009; 29: 654-655
- 64 石小枫, 徐曼, 刘杞. 三七总皂甙对肝纤维化大鼠I、III型胶原及TGF- $\beta 1$ 的影响. *中药药理与临床* 2001; 17: 7-8
- 65 姜辉, 夏伦祝, 李颖, 李翔, 吴健. 三七总皂苷对肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶-13及其抑制因子-1表达的影响. *中国中药杂志* 2013; 38: 1206-1210
- 66 Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2011; 55: 379-387 [PMID: 21168456 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.040]
- 67 周娟娟, 朱萱. 熊果酸抗肝纤维化作用及其机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3390-3395

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌

背景资料

肝癌是常见的恶性肿瘤, 居恶性肿瘤相关性死因第3位。目前肝癌的治疗方法为手术、介入及放化疗, 但效果均欠佳。二甲双胍是一种临床上最常用的降血糖药物, 近年来其抗肿瘤作用及减少肿瘤相关性死亡引起了研究者的关注。

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

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床及消化系统肿瘤研究。

基金项目: 赣州市指导性科技计划基金资助项目, No. GZ2015ZSF013; 江西省卫生计生委科技计划基金资助项目, No. 20175355。

作者贡献分布: 叶艳清、张蕾、谢军、朱海燕、谢云及曾斌对此文所作贡献均等; 此课题由叶艳清与谢军设计; 研究过程由叶艳清、张蕾及朱海燕操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由谢云与曾斌提供; 数据分析由叶艳清完成; 本论文写作由叶艳清与谢军完成。

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科。gnmu2002@126.com
电话: 0797-8285605

收稿日期: 2016-12-23
修回日期: 2017-03-02
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng

Yan-Qing Ye, Lei Zhang, Jun Xie, Hai-Yan Zhu, Yun Xie, Bin Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Supported by: the Technology Guidance Program of Ganzhou, No. GZ2015ZSF013; and Jiangxi Provincial Health and Family Planning Commission Science and Technology Project, No. 20175355.

Correspondence to: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road,

Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnm2002@126.com

Received: 2016-12-23
Revised: 2017-03-02
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To investigate the molecular mechanism of metformin induced apoptosis of HepG2 cells.

METHODS

HepG2 cells were treated with different concentrations (0-20 mmol/L) of metformin (MET) for 24 h or 10 mmol/L MET for different times (0-48 h), and the effect of MET on cell proliferation was measured by MTT assay. Annexin V-FITC/PI flow cytometry was used to determine the apoptosis rate. RT-PCR was used to analyze the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in HepG2 cells treated with MET.

RESULTS

MET had an obvious inhibitory effect on HepG2 cell proliferation. After treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, $80.56\% \pm 0.72\%$, $71.06\% \pm 0.70\%$, $64.73\% \pm 0.35\%$, and $54.73\% \pm 0.40\%$, respectively, showing a dose-dependent manner. After treatment with 10 mmol/L MET for 0, 12, 24, 36, and 48 h, the relative cell viability rates of HepG2 cells were 100%, $83.40\% \pm 0.70\%$, $69.86\% \pm 0.45\%$, $60.40\% \pm 0.88\%$, and $50.70\% \pm 0.45\%$, respectively, showing a time-dependent manner. Annexin V-FITC/PI flow cytometry

同行评议者

向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院; 许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

revealed that the apoptosis rates of HepG2 cell were increased after treatment with 0, 5, 10, 15, and 20 mmol/L MET for 24 h, and the apoptosis rates were $2.78\% \pm 0.68\%$, $9.33\% \pm 0.22\%$, $17.13\% \pm 0.10\%$, $21.61\% \pm 0.20\%$, and $25.26\% \pm 1.09\%$, respectively, showing a dose-dependent manner. The apoptosis rates of HepG2 cells were increased after treatment with 10 mmol/L for 0, 12, 24, 36, 48 h, and the apoptosis rates were $2.05\% \pm 0.04\%$, $8.10\% \pm 0.08\%$, $16.53\% \pm 0.93\%$, $20.95\% \pm 0.16\%$, and $25.65\% \pm 0.44\%$, showing a time-dependent manner. The expression of VEGF decreased after treatment with different concentrations of MET for 24 h or 10 mmol/L MET for different times, showing a dose- and time-dependent manner.

CONCLUSION

MET can inhibit HepG2 cell proliferation via inducing apoptosis, which may involve the expression of VEGF.

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

Key Words: Metformin; Apoptosis; HepG2 cell; Vascular endothelial growth factor

Ye YQ, Zhang L, Xie J, Zhu HY, Xie Y, Zeng B. Role of VEGF in metformin induced apoptosis of HepG2 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 966-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.966>

摘要

目的

初步探讨二甲双胍(metformin, MET)诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的分子机制。

方法

将不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用于HepG2细胞24 h或10 mmol/L MET作用于HepG2细胞不同时间(0-48 h), 采用MTT法测定MET抑制细胞增殖效应。将HepG2细胞暴露于不同浓度的MET(0-20 mmol/L)作用24 h或10 mmol/L MET不同时间(0-48 h), 用Annexin V-FITC/PI流式双染来测定其细胞凋亡率; 用RT-PCR检测不同浓度MET作用于HepG2细胞或相同浓度作用于HepG2细胞不同时间后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的变化, 以了解MET诱导HepG2细胞凋亡与VEGF的关系。

结果

MET对HepG2细胞生长有明显的抑制作用。不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 其相对细胞活力分别为100%、 $80.56\% \pm 0.72\%$ 、 $71.06\% \pm 0.70\%$ 、 $64.73\% \pm 0.35\%$ 、 $54.73\% \pm 0.40\%$, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/L MET作用于HepG2细胞0、12、24、36、48 h后, 其相对相对细胞活力分别为100%、 $83.40\% \pm 0.70\%$ 、 $69.86\% \pm 0.45\%$ 、 $60.40\% \pm 0.88\%$ 、 $50.70\% \pm 0.45\%$, 呈现时间依赖性。不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为 $2.78\% \pm 0.68\%$ 、 $9.33\% \pm 0.22\%$ 、 $17.13\% \pm 0.10\%$ 、 $21.61\% \pm 0.20\%$ 、 $25.26\% \pm 1.09\%$, 呈现浓度依赖性; 10 mmol/L MET作用于HepG2细胞12、24、36、48 h后, Annexin V-FITC/PI流式双染提示细胞凋亡明显增加, 其凋亡率分别为 $2.05\% \pm 0.04\%$ 、 $8.10\% \pm 0.08\%$ 、 $16.53\% \pm 0.93\%$ 、 $20.95\% \pm 0.16\%$ 、 $25.65\% \pm 0.44\%$, 呈现时间依赖性。随着MET浓度的升高或作用时间延长, VEGF的表达均减少, 呈现剂量或时间依赖性。

结论

二甲双胍可以通过诱导HepG2细胞凋亡来抑制其增殖, 其过程可能与抑制VEGF的表达有关。

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

关键词: 二甲双胍; 凋亡; HepG2细胞; 血管内皮生长因子

核心提要: 二甲双胍可以减少多种恶性肿瘤的发生及肿瘤相关性死亡已得广泛证实。本文通过体外实验证实二甲双胍可以诱导HepG2细胞凋亡, 对未来肝癌的治疗提供新思路。

叶艳清, 张蕾, 谢军, 朱海燕, 谢云, 曾斌. VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡的作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 966-973 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/966.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.966>

0 引言

肝癌的发病率居常见恶性肿瘤第5位, 居恶性肿瘤相关死因第3位^[1]。在发达国家, 由于生活

■ 研究前沿

本研究发现, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有关, 提示肝癌的发生及发展与VEGF密切相关, 为以后研发新的药物提供一定参考。

■ 相关报道

Zhang等通过大量流行病学证实, 与不服用二甲双胍相比, 服用二甲双胍可以减少糖尿病患者发生肝癌, 但机制不明. 本研究通过体外实验, 拟进一步揭示其可能机制.

水平高及西方生活习惯, 酒精性及非酒精性脂肪性肝病急剧增加, 使肝癌的发病率持续攀升; 而在发展中国家, 则由于乙肝和丙肝病毒的感染率较高, 肝癌的新发病例也持续增加, 其中中国占一半以上. 肝癌的治疗主要分为手术治疗、介入治疗、放射治疗、生物治疗、中医中药治疗及综合治疗等^[2]. 手术切除是早期肝癌的唯一有效方法. 但早期肝癌往往没有明显的症状, 而当患者出现症状就诊时大多数已经丧失了手术治疗的机会. 因此, 寻找综合治疗尤其是化学治疗的新方法显得十分重要.

近年来, 由于生活水平的提高, 肥胖、代谢综合征及糖尿病等慢性病成为全世界的常见病、多发病; 大量的流行病学调查表明, 糖尿病不仅与血管病变的发展有关, 而且与多种恶性肿瘤如胰腺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌发生密切相关^[3-6]. 有趣的是, 流行病学与临床观察显示二甲双胍降低多种肿瘤的发病率, 改善合并2型糖尿病的肿瘤患者的预后并能提高生存率^[7]. 大量前瞻性及回顾性研究均证实, 与不用二甲双胍的糖尿病患者比较, 用二甲双胍治疗的糖尿病患者发生肝癌、肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤风险降低, 还发现二甲双胍应用可减少多种恶性肿瘤死亡风险, 延长生存时间, 改善预后; 另外, 在正常剂量范围内, 使用时间越长及剂量越大, 肿瘤的发生率进一步降低. 因此, 二甲双胍有望成为一个新的肿瘤治疗药物或辅助抗肿瘤药物. 新近, 体外实验也证实, 二甲双胍抑制多种肝癌细胞株如HepG2、SMC-7721、Huh-7、Bel-7402等的增殖, 甚至诱导其凋亡, 其机制却不完全清楚, 可能与细胞周期阻滞、激活MAPK、抑制mTOR通路等相关^[8-10]. 肿瘤的主要特征是肿瘤细胞的快速生长并伴有远处转移. 肿瘤的生长、侵袭、转移与肿瘤的新生血管密切相关. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知作用最强的血管生成诱导因子, VEGF有抑制肿瘤细胞凋亡的作用^[11]. 例如VEGF可诱导抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 直接抑制肿瘤细胞的凋亡, 同时增强肿瘤细胞对放疗的耐受性及影响免疫功能. 肝癌是典型的富血管肿瘤, 理论上通过抑制VEGF对抗肿瘤意义重大. 大量的临床流行病学研究证实, 二甲双胍可减少肝癌的发生及肝癌相关死亡. 我们早期体外研究也证实, 二甲双胍可抑制HepG2

增殖, 但其机制仍不明确.

本研究通过观察不同浓度二甲双胍对肝癌HepG2细胞凋亡、VEGF及相关凋亡蛋白表达的影响, 初步探讨VEGF在二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡中的作用, 为其成为未来安全有效的肝癌预防与治疗药物提供初步理论依据, 为肝癌的防治及转移提供新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM培养基(GIBCO公司, 美国); 胎牛血清(BI生物有限公司); 二甲双胍(metformin, Amerco公司); 0.25%胰蛋白酶(凯基生物有限公司); Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒(Yeasen, 美国); Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒、HiFiScript cDNA第一链合成试剂盒(CWBIO康为世纪).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HepG2细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基(含青、链霉素各100 IU/L)中, 3 d传代1次, 用0.25%的胰酶和0.01% EDTA溶液消化后, 按一比三传代到25 cm²培养瓶中培养, 单层培养和孵化于培养箱中, 在37℃、95%湿度和50 mL/L CO₂的条件下进行培养, 24 h后进行各项预处理. MTT细胞存活力测定则传代于96孔板中.

1.2.2 细胞存活率测定: 细胞按每孔 5×10^3 个细胞在200 μ L培养基中传代至96孔板中, 生长12 h后弃原培养基, 不同浓度组分别加入0、5、10、15、20 mmol/L MET培养基进行培养, 每孔设6个复孔, 并设调零孔; 24 h后每孔分别加入20 μ L MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μ L DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值; 不同时间组则分别在培养12 h后弃原培养基后, 每孔设6个复孔, 并设调零孔, 48 h组加入含10 mmol/L MET培养基, 以后每隔12 h分别再次取1组加入后含10 mmol/L MET培养基, 直至48 h后每孔分别加入20 μ L MTT(5 g/L), 继续孵育4 h后弃培养基, 加入150 μ L DMSO, 避光剧烈振荡5 min后, 用酶标仪在492 nm处测吸光值, 相对细胞活力计算为加药处理组的吸光值与未加药正常组吸光值的比值.

1.2.3 Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率: 用Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪测定细胞凋亡率, 分不同浓度MET作用

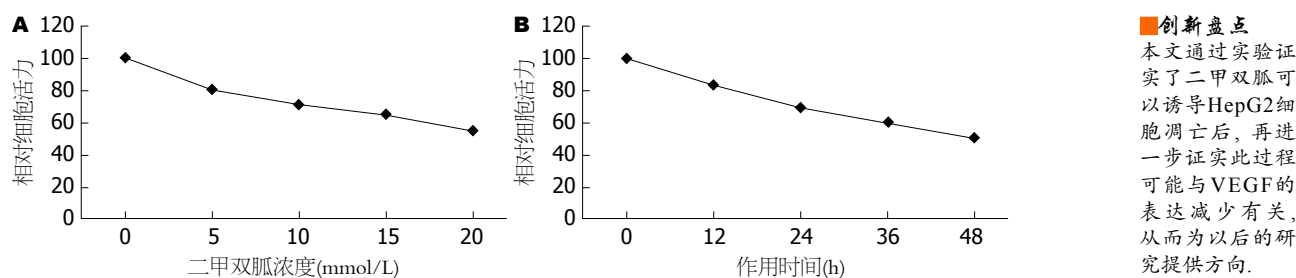


图1 MTT测定二甲双胍作用HepG2细胞后细胞活力的变. A: 二甲双胍浓度; B: 二甲双胍作用时间.

24 h组及10 mmol/L处理不同时间组. 按要求对细胞进行预处理后, 用0.25%的胰酶消化细胞后收集细胞. 加入300 μ L的1 \times Binding Buffer悬浮细胞; 加入5 μ L的Annexin V-FITC混匀后, 避光, 室温孵育15 min; 上机前5 min再加入5 μ L的PI染色; 最后补加200 μ L的1 \times Binding Buffer进行上机检测细胞凋亡率.

1.2.4 荧光定量PCR测定VEGF相对表达量情况: 从UCSC基因组数据库网站(<http://genome.ucsc.edu/index.html>)检索VEGF基因序列, 引物设计使用Primer 3.0在线软件, 并委托上海生工公司合成(序列如下: VEGF正向引物序列: GCACATAGAGAGAATGAGCTTCC; 反向引物序列: CTCCGCTCTGAACAAGGCT; β -actin正向引物序列: ATCGTCCACCGTAAATGC; 反向引物序列: TGAAGTGGTAGTCGGGTG). 不同浓度MET(0、5、10、15、20 mmol/L)与细胞孵育24 h或用10 mmol/L MET处理细胞0-48 h. 在细胞被处理后, 经过以下步骤: 总RNA的提取(Zon Reagent TRIzol总RNA提取试剂盒)、cDNA的合成(HiFiScript cDNA试剂盒)、用合成的cDNA进行荧光定量PCR. 荧光定量PCR步骤: (1)向96孔板中加入反应混合液10 μ L、相应引物0.5 μ L、cDNA 2 μ L、水7.5 μ L; (2)每个反应在同一块反应板中至少重复2次; (3)加样后, 在RT-PCR仪中按以下反应: 95 $^{\circ}$ C 3 min、95 $^{\circ}$ C 10 s、50 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s、40个循环. 反应完成后, 荧光定量PCR仪反应程序将提供每个反应孔在同一“门槛”下的Ct值.

统计学处理 所有的实验均重复3次, 各组数据均用mean \pm SD表示, 各组均数用SPSS16.0软件进行非配对t检验或单因素方差分析. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 二甲双胍抑制HepG2细胞增殖 MET处理HepG2细胞后, 细胞相对存活率明显下降, 并

且呈现剂量和时间依赖性. 从图1可以看出, 0、5、10、15、20 mmol/L MET浓度组细胞相对活力分别为100%、80.56% \pm 0.72%、71.06% \pm 0.70%、64.73% \pm 0.35%、54.73% \pm 0.40% ($P < 0.05$); 从图1可以看出, 10 mmol/L MET处理细胞0、12、24、36、48 h后, 其细胞相对活力分别为100%、83.40% \pm 0.70%、69.86% \pm 0.45%、60.40% \pm 0.88%、50.70% \pm 0.45% ($P < 0.05$).

2.2 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡 不同浓度的MET(0、5、10、15、20 mmol/L)处理HepG2细胞24 h后, 随着MET浓度的升高, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.78% \pm 0.68%、9.33% \pm 0.22%、17.13% \pm 0.10%、21.61% \pm 0.20%、25.26% \pm 1.09% ($P < 0.05$, 图2), 呈现剂量依赖性; 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞不同的时间(0、12、24、36、48 h)后, Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪检测细胞凋亡率明显增加, 其凋亡率分别为2.05% \pm 0.04%、8.10% \pm 0.08%、16.53% \pm 0.93%、20.95% \pm 0.16%、25.65% \pm 0.44% ($P < 0.05$, 图3), 呈现剂量依赖性.

2.3 二甲双胍对VEGF表达的影响 用荧光定量PCR检测不同浓度MET处理HepG2细胞24 h或10 mmol/L MET处理HepG2细胞不同时间后VEGF相对表达量的变化. 图4表明, 经不同浓度(0、5、10、15、20 mmol/L)MET处理HepG2细胞24 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$); 图5表明, 用10 mmol/L MET处理HepG2细胞0-48 h后, VEGF的相对表达量明显减少, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$).

3 讨论

二甲双胍作为一种非常有效的降血糖药物, 数十年来广泛用于治疗2型糖尿病. 相对于其他口服降糖药物及胰岛素而言, 二甲双胍具有服

应用要点

本研究通过体外实验证实, 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 可能为以后开发相关肝癌治疗药物提供理论参考。

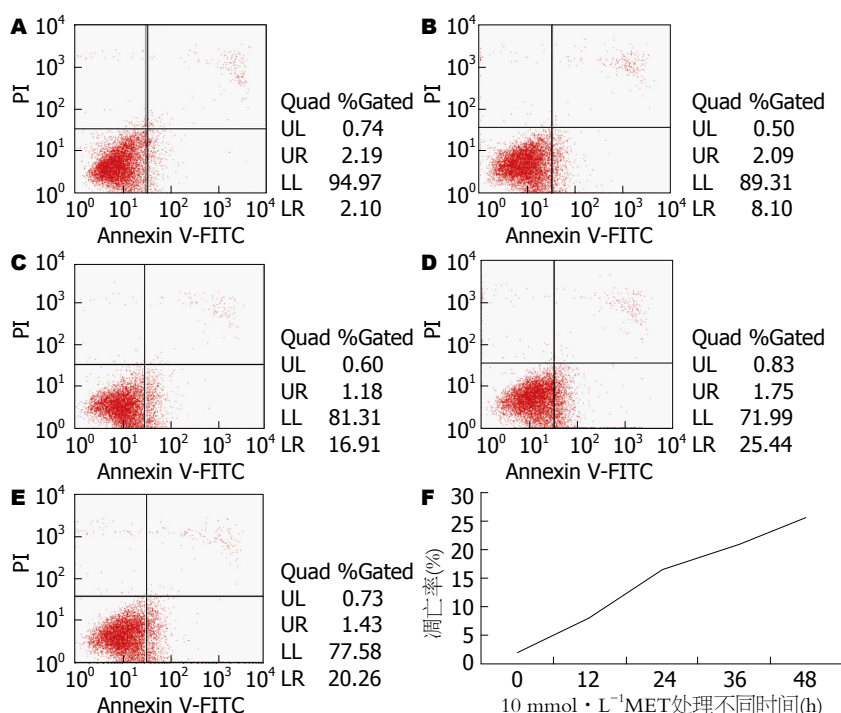


图 2 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现时间依赖性. HepG2细胞暴露于10 mmol/L二甲双胍处理不同时间后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 0 h; B: 12 h; C: 24 h; D: 36 h; E: 48 h; F: 统计图.

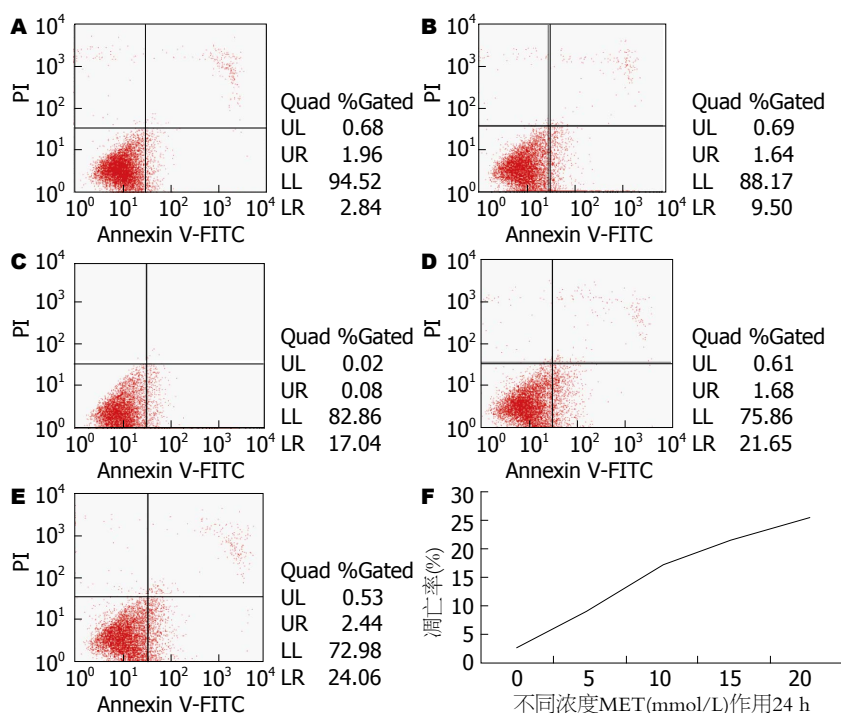


图 3 二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡呈现剂量依赖性. HepG2细胞暴露不同浓度二甲双胍处理24 h后Annexin V-FITC/PI双染流式图. A: 对照组; B: 5 mmol/L; C: 10 mmol/L; D: 15 mmol/L; E: 20 mmol/L; F: 统计图.

用方便、没有低血糖的不良反应及不增加患者体质量等特点. 近年来, 随着临床流行病学研究的广泛兴起, 二甲双胍对多种恶性肿瘤患者可能有一定的保护作用; 其表现为与不服

用二甲双胍患者相比, 服用二甲双胍可以减少恶性肿瘤的发生率、延缓恶性肿瘤进展及转移、减少恶性肿瘤相关性死亡或延长恶性肿瘤患者的生命^[12,13]. 流行病学调查显示, 使用

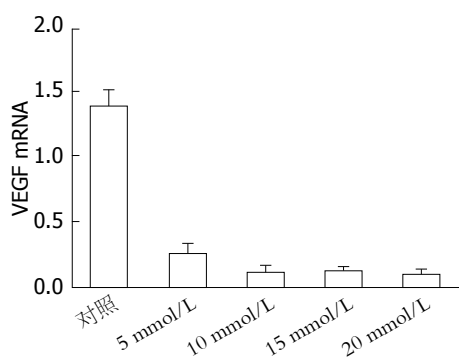


图 4 不同浓度二甲双胍处理HepG2细胞24 h VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

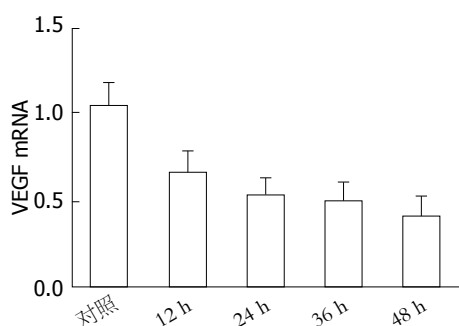


图 5 10 mmol/L二甲双胍处理HepG2细胞不同时间VEGF表达RNA的变化. VEGF: 血管内皮生长因子.

二甲双胍治疗的2型糖尿病患者发生恶性肿瘤风险明显下降, 并对恶性肿瘤患者的预后有所改善^[14,15], 研究涉及有前列腺癌, 乳腺癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 胃癌及肝癌等^[16-22]. 体外实验研究也有证实, 二甲双胍可抑制多种恶性肿瘤细胞株如MDA-MB-231^[23]、ESCC^[24]及Huh7^[25]的增殖甚至发生凋亡, 但对HepG2细胞却鲜有报道. 本研究首先通过MTT法证实MET抑制HepG2细胞增殖呈现剂量和时间依赖性, 即表明MET对HepG2细胞具有增殖抑制作用. 抑制细胞增殖作用可分为诱导细胞发生坏死或凋亡, 凋亡细胞可表现为细胞膜磷脂酰丝氨酸由脂膜内侧翻向外侧, 且这一变化早于细胞皱缩、染色质浓缩、DNA片断化和细胞膜的通透性增加等凋亡现象; 本研究中, 我们为了证实抑制细胞增殖是否发生凋亡, 我们用Annexin V-FITC/PI双染处理细胞后, 通过流式细胞仪检测, 结果证实, 二甲双胍处理HepG2细胞后, 凋亡率明显增加, 提示二甲双胍抑制HepG2细胞增殖主要是通过诱导凋亡来实现.

VEGF是目前最强的促进血管生长的细胞因子之一, 在许多恶性肿瘤的发生、进展、

转移及预后起重要作用^[26,27]. 目前许多研究证实, 肿瘤组织表达VEGF明显较正常组织高; 也有研究证实, 肿瘤的转移患者表达较未转移患者明显高^[28]. 因此, 关于VEGF与肿瘤的关系成为近年研究的热点. Ersoy等^[29]发现, 二甲双胍可以减少糖尿病患者血清VEGF水平, 提示二甲双胍可能有一定抑制VEGF表达的作用. 同时也有研究^[30]发现, 二甲双胍可以增加VEGF的降解来延缓糖尿病肾病的进展. 在胰腺癌细胞中, 二甲双胍可以下调VEGF-B的表达来增强白藜芦醇的抗肿瘤作用^[31]; 提示二甲双胍抗肿瘤作用可能与下调VEGF的表达有关. 而我们的研究发现, MET处理后, HepG2细胞表达VEGF减少, 提示VEGF可能参与MET诱导HepG2细胞凋亡过程.

总之, MET可以诱导HepG2细胞凋亡, 其过程可能有抑制VEGF表达的参与, 但其详细机制有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Soldara J, Balbinot SS, Balbinot RA, Cavalcanti AG. Diagnostic and Therapeutic Approaches to Hepatocellular Carcinoma: Understanding the Barcelona Clinic Liver Cancer Protocol. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 67-71 [PMID: 27812296 DOI: 10.4137/CGast.S30190]
- 2 Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* 2016; 1: e000042 [PMID: 27843598 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042]
- 3 Bershtein LM, Ievleva AG, Vasil'ev DA, Kovalenko IM, Imianitov EN. [Potential sensitivity to metformin of the diabetics suffering and not suffering with cancer: a pharmacogenetic study]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2013; (12): 58-63 [PMID: 24741944]
- 4 Aung KL, Moore MJ. Metformin for pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16: 748-749 [PMID: 26067686 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00029-7]
- 5 Anisimov VN. Metformin for Prevention and Treatment of Colon Cancer: A Reappraisal of Experimental and Clinical Data. *Curr Drug Targets* 2016; 17: 439-446 [PMID: 25738299]
- 6 Al Hilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Cliby WA, Mc Gree ME, Weaver AL, Dowdy SC, Podratz KC. The effect of diabetes and metformin on clinical outcomes is negligible in risk-adjusted endometrial cancer cohorts. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 270-276 [PMID: 26607780 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.019]
- 7 Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, Xiao YN, Tan HZ. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 66202-66211 [PMID: 27494848 DOI: 10.18632/oncotarget.11033]
- 8 Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH.

同行评价

本研究证实二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡可能与VEGF有关, 给未来进一步揭示二甲双胍诱导HepG2细胞凋亡有一定参考, 甚至对研发相关药物提供了理论依据.

- Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med* 2014; 2: 59 [PMID: 25333034 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05]
- 9 Cai D, Sun H, Qi Y, Zhao X, Feng M, Wu X. Insulin-Like Growth Factor 1/Mammalian Target of Rapamycin and AMP-Activated Protein Kinase Signaling Involved in the Effects of Metformin in the Human Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1667-1672 [PMID: 27654259 DOI: 10.1097/IGC.0000000000000818]
- 10 Ko JC, Chiu HC, Wo TY, Huang YJ, Tseng SC, Huang YC, Chen HJ, Syu JJ, Chen CY, Jian YT, Jian YJ, Lin YW. Inhibition of p38 MAPK-dependent MutS homologue-2 (MSH2) expression by metformin enhances gefitinib-induced cytotoxicity in human squamous lung cancer cells. *Lung Cancer* 2013; 82: 397-406 [PMID: 24138903 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.011]
- 11 Ferroni P, Riordino S, Guadagni F, Roselli M. VEGF and VTE Risk in Cancer Patients--Letter. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1295 [PMID: 26933177 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2699]
- 12 Bayraktar S, Hernadez-Aya LF, Lei X, Meric-Bernstam F, Litton JK, Hsu L, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1202-1211 [PMID: 21800293 DOI: 10.1002/cncr.26439]
- 13 Jacob L, Kostev K, Rathmann W, Kalder M. Impact of metformin on metastases in patients with breast cancer and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1056-1059 [PMID: 27130560 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.003]
- 14 Wan G, Yu X, Chen P, Wang X, Pan D, Wang X, Li L, Cai X, Cao F. Metformin therapy associated with survival benefit in lung cancer patients with diabetes. *Oncotarget* 2016; 7: 35437-35445 [PMID: 27105507 DOI: 10.18632/oncotarget.8881]
- 15 Daugan M, Dufay Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113: 675-685 [PMID: 27720766 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.10.006]
- 16 Hankinson SJ, Fam M, Patel NN. A review for clinicians: Prostate cancer and the antineoplastic properties of metformin. *Urol Oncol* 2017; 35: 21-29 [PMID: 27836248 DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.10.009]
- 17 Zou J, Hong L, Luo C, Li Z, Zhu Y, Huang T, Zhang Y, Yuan H, Hu Y, Wen T, Zhuang W, Cai B, Zhang X, Huang J, Cheng J. Metformin inhibits estrogen-dependent endometrial cancer cell growth by activating the AMPK-FOXO1 signal pathway. *Cancer Sci* 2016; 107: 1806-1817 [PMID: 27636742 DOI: 10.1111/cas.13083]
- 18 De Souza A, Khawaja KI, Masud F, Saif MW. Metformin and pancreatic cancer: Is there a role? *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 235-242 [PMID: 26740120 DOI: 10.1007/s00280-015-2948-8]
- 19 Zhu J, Zheng Y, Zhang H, Sun H. Targeting cancer cell metabolism: The combination of metformin and 2-Deoxyglucose regulates apoptosis in ovarian cancer cells via p38 MAPK/JNK signaling pathway. *Am J Transl Res* 2016; 8: 4812-4821 [PMID: 27904682]
- 20 Wink KC, Belderbos JS, Dieleman EM, Rossi M, Rasch CR, Damhuis RA, Houben RM, Troost EG. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 118: 453-459 [PMID: 26861738 DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.012]
- 21 Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 1636-1649 [PMID: 27587088 DOI: 10.18632/aging.101019]
- 22 Seo YS, Kim YJ, Kim MS, Suh KS, Kim SB, Han CJ, Kim YJ, Jang WI, Kang SH, Tchoe HJ, Park CM, Jo AJ, Kim HJ, Choi JA, Choi HJ, Polak MN, Ko MJ. Association of Metformin Use With Cancer-Specific Mortality in Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3527 [PMID: 27124061 DOI: 10.1097/MD.0000000000003527]
- 23 Cabello P, Pineda B, Tormo E, Lluch A, Eroles P. The Antitumor Effect of Metformin Is Mediated by miR-26a in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E1298 [PMID: 27517917 DOI: 10.3390/ijms17081298]
- 24 Kobayashi M, Kato K, Iwama H, Fujihara S, Nishiyama N, Mimura S, Toyota Y, Nomura T, Nomura K, Tani J, Miyoshi H, Kobara H, Mori H, Murao K, Masaki T. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: in vitro study. *Int J Oncol* 2013; 42: 517-524 [PMID: 23229592 DOI: 10.3892/ijo.2012.1722]
- 25 Miyoshi H, Kato K, Iwama H, Maeda E, Sakamoto T, Fujita K, Toyota Y, Tani J, Nomura T, Mimura S, Kobayashi M, Morishita A, Kobara H, Mori H, Yoneyama H, Deguchi A, Himoto T, Kurokohchi K, Okano K, Suzuki Y, Murao K, Masaki T. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 45: 322-332 [PMID: 24806290 DOI: 10.3892/ijo.2014.2419]
- 26 Yang Y, Maimaitiyiming X, Jin C, Ahan N, Guo R, Peng C. Influence of Heparanase and VEGF-C mRNA Expressions in Lung Cancer. *Indian J Surg* 2015; 77: 477-480 [PMID: 26884653 DOI: 10.1007/s12262-015-1291-y]
- 27 Zhao L, Zhang D, Ma H, Jin M, Huang F, Zhang T. High VEGF-A level at baseline predicts poor treatment effect of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Panminerva Med* 2016; 58: 48-58 [PMID: 26763741]
- 28 Wang J, Li G, Wang Y, Tang S, Sun X, Feng X, Li Y, Bao G, Li P, Mao X, Wang M, Liu P. Suppression of tumor angiogenesis by metformin treatment via a mechanism linked to targeting of HER2/HIF-1 α /VEGF secretion axis. *Oncotarget* 2015; 6: 44579-44592 [PMID: 26625311 DOI: 10.18632/oncotarget.6373]
- 29 Ersoy C, Kiyici S, Budak F, Oral B, Guclu M, Duran C, Selimoglu H, Erturk E, Tuncel E, Imamoglu S. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2

diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 56-60 [PMID: 18358555 DOI: 10.1016/j.diabres.2008.02.006]

30 Yi QY, Deng G, Chen N, Bai ZS, Yuan JS, Wu GH, Wang YW, Wu SJ. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through inducing alternative splicing of VEGF-A. *Am J*

Transl Res 2016; 8: 3947-3954 [PMID: 27725874]

31 Zhu M, Zhang Q, Wang X, Kang L, Yang Y, Liu Y, Yang L, Li J, Yang L, Liu J, Li Y, Zu L, Shen Y, Qi Z. Metformin potentiates anti-tumor effect of resveratrol on pancreatic cancer by down-regulation of VEGF-B signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 84190-84200 [PMID: 27705937]

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》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位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、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学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响

刘琼, 贵定严, 陈威, 文维农, 陈苇, 刘霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)属于中医学“胃痛”、“胃脘痛”的范畴。中医认为肝主疏泄, 条畅气机, 若情志不畅则肝失调达, 久则横逆犯脾, 肝木脾土失调则表现为胃脘部症状。痛泻要方为和解剂, 具有调和肝脾, 补脾柔肝, 祛湿止泻之功效, 临床常用于治疗胃肠病变。但是由于作用机制研究较少, 使得临床应用受到极大限制。因此, 探讨痛泻要方治疗FD作用机制, 为临床应用提供有力的依据显得十分重要。

刘琼, 贵定严, 刘霞, 常小荣, 张国山, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410208

陈威, 文维农, 陈苇, 袁振仪, 湖南中医药大学中医学院 湖南省长沙市 410208

刘琼, 在读博士, 主要从事针灸治病机制的研究。

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目, No.14A110。

作者贡献分布: 刘琼与袁振仪对此文所做贡献均等; 此课题由袁振仪与常小荣设计; 研究过程由刘琼、贵定严、陈威、文维农及陈苇共同完成; 数据分析由刘琼、刘霞及张国山完成; 论文写作由刘琼与袁振仪完成。

通讯作者: 袁振仪, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学中医学院。
yuanzhenyi5@126.com
电话: 0731-88458217

收稿日期: 2016-12-14
修回日期: 2017-01-14
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia

Qiong Liu, Ding-Yan Bi, Wei Chen, Wei-Nong Wen, Wei Chen, Xia Liu, Xiao-Rong Chang, Guo-Shan Zhang, Zhen-Yi Yuan

Qiong Liu, Ding-Yan Bi, Xia Liu, Xiao-Rong Chang, Guo-Shan Zhang, Acupuncture and Massage College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Wei Chen, Wei-Nong Wen, Wei Chen, Zhen-Yi

Yuan, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education, No. 14A110.

Correspondence to: Zhen-Yi Yuan, Professor, College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. yuanzhenyi5@126.com

Received: 2016-12-14

Revised: 2017-01-14

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, the ultrastructure of interstitial cells of Cajal (ICC) and connexin 43 (Cx43) expression in functional dyspepsia (FD) rats.

METHODS

FD was induced in rats by stimulating the rat tail using sponge forceps. FD rats were then treated with different doses of Tongxie Yaofang, with domperidone as a positive control. After treatment, rat appetite and weight were recorded. The rats were then sacrificed, and gastric emptying and intestinal transit were recorded. Transmission electron microscopy was used to observe the ultrastructure of ICC, and immunohistochemistry was used to detect the expression of Cx43 in gastrointestinal tissues of FD rats.

■同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 王峻平, 教授, 山西省人民医院消化科

RESULTS

After rats were stimulated using sponge forceps, they developed symptoms compatible with those of FD. The appetite and weight of FD rats were lower than those of normal controls, and the gastric emptying rate and intestinal transit rate were also significantly lower ($P < 0.05$ for both). After treatment with high-dose Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) or domperidone, rat body weight, appetite, the gastric emptying rate and intestinal transit rate recovered to normal levels, although these were not fully achieved in rats treated with low- or medium dose Tongxie Yaofang (0.853 g/kg and 1.706 g/kg, respectively). Moreover, the altered ultrastructure of ICC and the decreased expression of Cx43 in the stomach and small intestine of FD rats were back to normal after treatment with high-dose Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) or domperidone.

CONCLUSION

Tongxie Yaofang (3.412 g/kg) has a positive effect on gastrointestinal motility in FD rats, and the underlying mechanism may be related to the modulation of ICC and Cx43 expression in gastrointestinal tissues.

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

Key Words: Tongxie Yaofang; Functional dyspepsia; Cx43; Interstitial cells of Cajal; Gastrointestinal motility

Liu Q, Bi DY, Chen W, Wen WN, Chen W, Liu X, Chang XR, Zhang GS, Yuan ZY. Effect of Tongxie Yaofang on gastrointestinal motility, ultrastructure of interstitial cells of Cajal and connexin 43 expression in rats with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 974-982 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/974.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.974>

摘要

目的

验证痛泻要方对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠胃肠动力障碍的调节作用; 观察痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响。

方法

通过夹尾刺激法制备FD大鼠模型, 以痛泻要方高、中、低不同剂量灌胃为干预手段, 多潘立酮为阳性对照, 观察并记录实验大鼠食

量、体质量、胃排空率及小肠推进率的变化; 透射电镜下观察实验大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构的变化, 免疫组织化学法检测胃、肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达。

结果

造模结束后, 模型组大鼠精神萎靡, 少动, 皮毛色泽黯淡、枯燥, 粪便稀溏或时干时稀, 食量、体质量与正常组大鼠相比均明显偏低($P < 0.01$), 胃排空率及小肠推进率延缓, 提示造模成功。药物干预后, 痛泻要方高剂量大鼠食量、体质量与模型组大鼠相比均明显升高($P < 0.05$), 胃排空率及小肠推进率恢复至正常水平, 而痛泻要方低、中剂量组相对模型无显著统计学差异。电镜下, 模型组大鼠胃、肠Cajal间质细胞细胞质内细胞器减少, 粗面内质网脱颗粒, 可见液化、空泡, Cajal间质细胞间及其与周围细胞间的缝隙连接较少; 痛泻要方高剂量组与模型组相比, Cajal间质细胞的超微结构及其与周围细胞间的缝隙连接明显改善。免疫组织化学结果显示, 模型组大鼠胃肠组织中缝隙连接蛋白的表达明显较少, 而痛泻要方高剂量组大鼠胃肠组织中缝隙连接蛋白的表达与模型组相比明显增高($P < 0.01$)。

结论

痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用, 其调节FD胃肠动力障碍的作用机制可能与胃、肠Cajal间质细胞及其缝隙连接蛋白Cx43的表达有关。

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

关键词: 痛泻要方; 功能性消化不良; 缝隙连接蛋白; Cajal间质细胞; 胃肠运动

核心提要: 功能性消化不良为临床常见疾病, 其发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失关系密切。而痛泻要方具有修复缝隙连接蛋白, 调节Cajal间质细胞运动, 促进功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)胃肠运动恢复, 改善FD引起的一系列症状。

刘琼, 贵定严, 陈威, 文维农, 陈苇, 刘霞, 常小荣, 张国山, 袁振仪. 痛泻要方对FD大鼠胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 974-982 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/974.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.974>

■ 研究前沿

Cajal间质细胞最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述, 被认为是胃肠道运动的起搏细胞。人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关。而Cajal间质细胞和胃肠平滑肌细胞间电化学信息交流则由缝隙连接蛋白Cx43所介导。

■ 相关报道

雷兆明运用痛泻要方加味治疗FD患者, 总治愈率达到87.3%, 疗效明显。汪健伟通过观察痛泻要方对小鼠不同机能状态胃肠运动的影响, 发现对小鼠腹泻模型胃肠运动有一定抑制作用, 相反对小鼠便秘模型有促进作用, 证实痛泻要方对胃肠运动的双向调节作用。

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是常见消化系统疾病, 以餐后饱胀不适、上腹部疼痛、上腹烧灼感、早饱、恶心、呕吐等症状为临床表现。目前, FD发病率呈逐年上升趋势, 占消化系统疾病的20%-40%^[1]; 我国的流行病学调查亦显示, 普通人群中消化不良症状者达18.9%^[2]。现代医学主要采取促胃肠动力、抗幽门螺杆菌、抗焦虑和抗抑郁等药物进行治疗, 虽有一定的疗效, 但长期使用不良反应较多且易反复^[3,4]。近年来大量研究^[5-7]证明中医药治疗FD优势明显, 无论是分型治疗, 还是专方专药均取得较好的疗效; 但是其相关机制尚不十分明确, 本课题组前期研究发现痛泻要方具有明显改善FD的作用, 而FD症状的出现主要与胃肠动力障碍相关, 其中Cajal间质细胞在胃肠动力方面扮演着重要角色, 因此本实验着重形态学基础, 从胃肠Cajal间质细胞结构及功能出发, 探索痛泻要方改善胃肠动力障碍的相关机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物与分组: 健康Wistar大鼠72只, 湖南中医药大学动物实验中心提供(SPF级), 体重200-250 g, 雌雄各半。动物合格证号: SCXK(湘) 2009-0012。实验过程中对动物的处置按照国家科技部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》中动物伦理学标准。适应性喂养1 wk, 自有饮水、饮食。实验室通风、采光良好, 温度20-25 ℃, 湿度50%-70%。将大鼠按照随机数字表法分为空白组、模型组、痛泻要方高剂量组、痛泻要方中剂量组、痛泻要方低剂量组、多潘立酮组, 每组12只, 雌雄分笼饲养。

1.1.2 主要试剂及仪器: 多潘立酮(西安杨森制药有限公司, 批号H10910003); 20%乌拉坦(上海化学试剂公司); 营养性半固体糊: 取10 g羧甲基纤维素钠, 溶于250 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉, 8 g糖, 8 g淀粉和2 g活性炭末, 搅拌均匀, 配制300 mL约300 g的黑色半固体糊状物, 冰箱冷藏, 用时恢复至室温; 2%(φ)PBS缓冲液; 3%戊二醛、2%(φ)钼酸、环氧树脂、乙醇、丙酮、硝酸铅、醋酸铀(均由湘雅生物医学电镜实验室提供); 免疫组织化学检测

盒: (丹麦DAKO公司); 羊抗鼠IgG-HRP(美国Pierce); Anti-connexin 43(D-7)antibody(Santa Cruz sc-13558)。

ER-182 A型电子天平(日本AND公司)UCT型超薄切片机(德国LEICA公司); JEM-1200 EX型透射电镜(日本JEOL公司); HM550型冷切片机(德国Microm公司); 光学显微镜(日本Olympus公司)显微摄像系统(MoticB5, 麦克奥迪实业集团公司); 图像分析软件(image pro plus); -80 ℃冰箱(日本SANYO公司); 恒温箱(上海跃进医疗仪器厂); 注射器、灌胃针头、长海绵钳等。

1.2 方法

1.2.1 造模方法: 依据中医理论和FD病因学理论模拟FD动物模型, 按文献介绍的方法^[8]造模大鼠每5只放进同一只笼中, 用长海绵钳(注: 长海绵钳的尖端用薄海绵包裹并用胶布缠紧, 以免夹伤大鼠尾端)夹大鼠尾巴远端1/3处, 以不破皮为度, 令其暴怒、寻衅并与其他大鼠厮打, 以激怒全笼大鼠。每天8:30、10:30、14:00、16:00各刺激一次, 每次持续刺激30 min, 连续刺激7 d。造模时正常组大鼠做禁食禁水处理。

1.2.2 给药途径及方法: 白术、白芍、陈皮、防风, 用药比例分别为15:12:6:8。用8倍量水浸泡1 h, 煮沸30 min, 过滤, 残渣再加水煮沸30 min过滤, 合并滤液, 加热浓缩至每毫升约含生药1 g, 低温保存备用。按人体用量换算成大鼠等效剂量作为大鼠用药量, 痛泻要方低、中、高剂量组给药量分别为0.853 g/kg·d、1.706 g/kg·d、3.412 g/kg·d, 灌胃容积均为1 mL/100 g体重。

多潘立酮购于西安杨森制药有限公司, 批号H10910003, 成人用量为30 mg/d。按动物药量 = 成人剂量×0.018(200 g大鼠与70 kg成人表面积比), 每只大鼠每天灌服多潘立酮为0.27 mg/100 g。将多潘立酮片研成细粉末, 配置含药浓度为0.27 mg/mL多潘立酮悬浊液, 用时充分摇匀, 灌胃容积为1 mL/100 g体重, 1次/d, 连续给药10 d。

1.2.3 观察指标及检测方法: 一般状态观察: 每日观察大鼠的精神状态、姿势、皮毛色泽、活动度、对束缚的反应性、眼裂黏膜色泽、耳郭色泽以及粪便等全身情况。大鼠体重测量: 实验开始后隔日上午7:00用电子秤称量大鼠体重, 并根据体重调整给药量。

计算第1、20、34天各组大鼠体重增长情况并比较。

第14天干预结束后, 各组大鼠禁食不禁水24 h, 然后给予半固体营养糊1 mL/100 g灌胃。30 min后, 用20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉。开腹, 结扎胃贲门和幽门, 取胃, 用滤纸吸干后称全重, 然后沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物后用滤纸吸干上面的水分, 称净重。以胃全重和胃净重之差为胃内残留物重量。同时迅速取出小肠, 轻轻剥离后直铺于白纸上, 测量幽门至回盲肠部全长及幽门至黑色半固体糊前沿的距离。

胃内残留率 = (胃全重-胃净重)/所灌半固体糊的重量×100%。

小肠推进率 = 幽门至黑色半固体糊前沿的距离/幽门至回盲部全长×100%。

1.2.4 透射电镜下观察各组大鼠Cajal间质细胞形状、突触连接、细胞缝隙、网络连接: 第14天干预结束禁食不禁水24 h后, 20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉, 开腹, 摘取距幽门1 cm的胃窦壁和距幽门2 cm的上段小肠组织。在装有凉Krebs液的容器内, 沿系膜缘剖开胃及小肠, 除去内容物, 然后用滤纸吸干上面的液体, 将其装入3%戊二醛固定液中室温下固定待检。从3%戊二醛固定液中取出待检样本, 用2% PBS缓冲液冲洗, 2% 锇酸固定1 h, 然后2% PBS缓冲液冲洗, 乙醇、丙酮梯度脱水, 环氧树脂浸透包埋, 精确定位, 超薄切片, 硝酸铅、醋酸铀染色。

1.2.5 免疫组织化学法检测缝隙连接蛋白Cx43表达: 第14天干预结束禁食不禁水24 h后, 20%乌拉坦10 mL/kg腹腔注射麻醉, 开腹, 摘取距幽门1 cm的胃窦壁和距幽门2 cm的上段小肠组织。然后沿系膜缘剖开胃及小肠, 用冷生理盐水冲洗内容物, 并用滤纸吸干上面的液体, 将其装入0.1 mol/L磷酸盐缓冲液(含4%多聚甲醛、0.05%戊二醛和15%饱和苦味酸, pH 7.4)中室温下固定待检。

常规石蜡包埋后连续切片, 二甲苯脱蜡, 无水乙醇、95%、80%、70%系列乙醇脱水, 蒸馏水冲洗, PBS缓冲液(pH 6.0)冲洗5 min, 蒸馏水冲洗, PBS缓冲液冲洗3次, 微波炉中抗原修复, 滴加一抗Cx43, 37℃下孵育60 min, 湿盒中4℃过夜, PBS缓冲液冲洗3次, 滴加二抗, 37℃孵育40 min, PBS缓冲液冲洗3次, DAB显

色液显色3 min, 蒸馏水冲洗, 终止反应, 苏木素复染核, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 观察。显微镜下观察以黄褐色区域为阳性反应, 从每张切片中选取5个高倍镜视野(400×), 采用image pro plus图像分析系统, 计算积分光密度值。

统计学处理 所有数据均使用SPSS20.0统计软件进行统计学分析。计量资料以mean±SD表示, 首先进行正态性、方差齐性检验。满足正态性者, 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Dunnett T3法; 不满足正态性时选择秩和检验。以 $P<0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况的比较 造模20 d后, 与正常组相比, 模型组大鼠精神萎靡, 喜欢蜷缩在角落, 少动, 皮毛色泽黯淡、枯燥, 粪便稀溏或时干时稀; 药物干预14 d后, 与模型组相比, 痛泻药方低、中剂量组大鼠症状无明显改变, 而痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠经治疗后上述症状均有所好转, 且两组大鼠之间无明显差别。

2.2 各组大鼠平均食量的比较 造模20 d后, 模型组、痛泻要方高、中、低剂量组和多潘立酮组大鼠的平均食量均低于正常组($P<0.05$); 药物干预2 wk后, 模型组大鼠的平均食量仍低于正常组($P<0.05$), 而痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的平均食量则逐渐趋于正常, 均高于模型组($P<0.05$)(图1)。

2.3 鼠平均体质量的比较 造模前各组大鼠的初始体质量基本一致, 无显著性差异。造模结束后, 模型组、痛泻要方组和多潘立酮组大鼠的平均体质量明显低于正常组($P<0.01$)。药物干预2 wk后, 模型组大鼠的平均体质量仍低于正常组($P<0.01$), 而痛泻要方组和多潘立酮组大鼠的平均体质量则趋于正常, 高于模型组($P<0.01$), 且多潘立酮组大鼠的平均体质量高于痛泻要方组($P<0.01$)(图2)。

2.4 胃残留率与肠推进率比较 与正常组相比, 模型组大鼠的胃内残留率升高($P<0.05$)而小肠推进率明显下降($P<0.05$); 与模型组相比, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的胃内残留率和小肠推进率均增高($P<0.05$), 且痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠的胃内残留率和

■创新盘点

本文提出痛泻要方治疗FD的作用机制可能是直接调节了胃、肠Cajal间质细胞超微结构及缝隙连接蛋白Cx43表达, 从而达到改善胃肠动力障碍的作用。

应用要点

该文通过对痛泻要方治疗FD的机制探讨, 可以为临床扩大应用痛泻要方治疗FD提供理论依据。

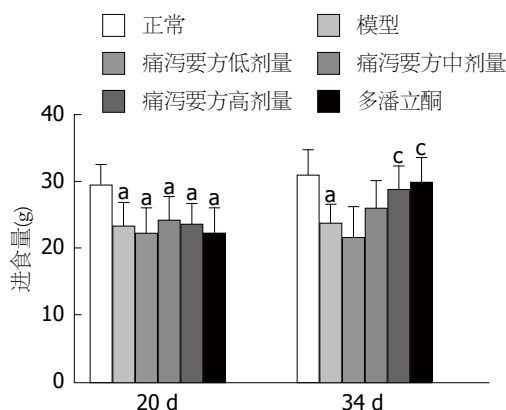


图1 大鼠平均食量(20 d、34 d)的比较。^a $P<0.05$ vs 正常组; ^b $P<0.05$ vs 模型组。

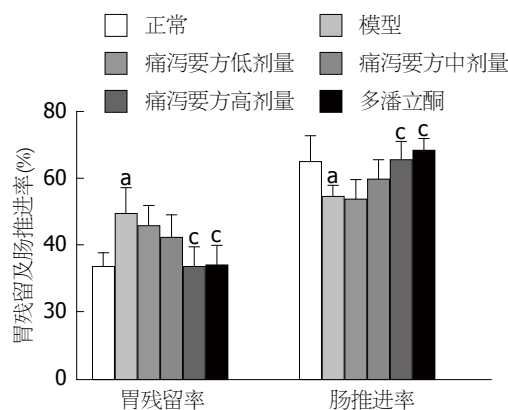


图3 胃残留率与肠推进率比较。^a $P<0.05$ vs 正常组; ^b $P<0.05$ vs 模型组。

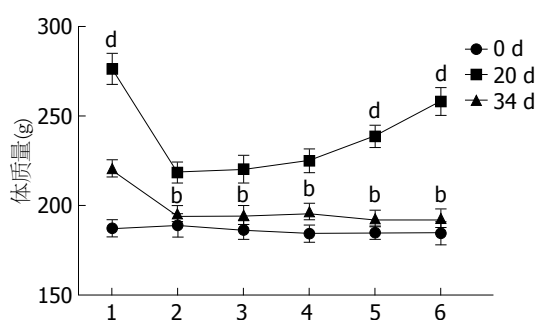


图2 大鼠平均体质量的比较。^b $P<0.01$ vs 正常组; ^a $P<0.01$ vs 模型组。1: 正常组; 2: 模型组; 3: 痛泻要方低剂量组; 4: 痛泻要方中剂量组; 5: 痛泻要方高剂量组; 6: 多潘立酮组。

小肠推进率相比均无显著性差异(图3)。

2.5 大鼠胃窦、小肠Cajal间质细胞超微结构的比较 大鼠胃窦与小肠Cajal间质细胞超微结构的比较; 由图4A、图5A可以看出, 正常组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间有大量的突出样连接。细胞核大, 呈高密度影, 细胞质内细胞器丰富, 含较多的粗面内质网。图4B、图5B可以看出模型组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间的突出样连接较少。Cajal细胞质内细胞器减少, 粗面内质网脱颗粒。由图4(C, D)、图5(C, D)可以看出, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组Cajal间质细胞呈梭形或不规则多边形, 与周围细胞间有较多的突出样连接。细胞质内细胞器丰富, 含较多的粗面内质网(图4, 5)。

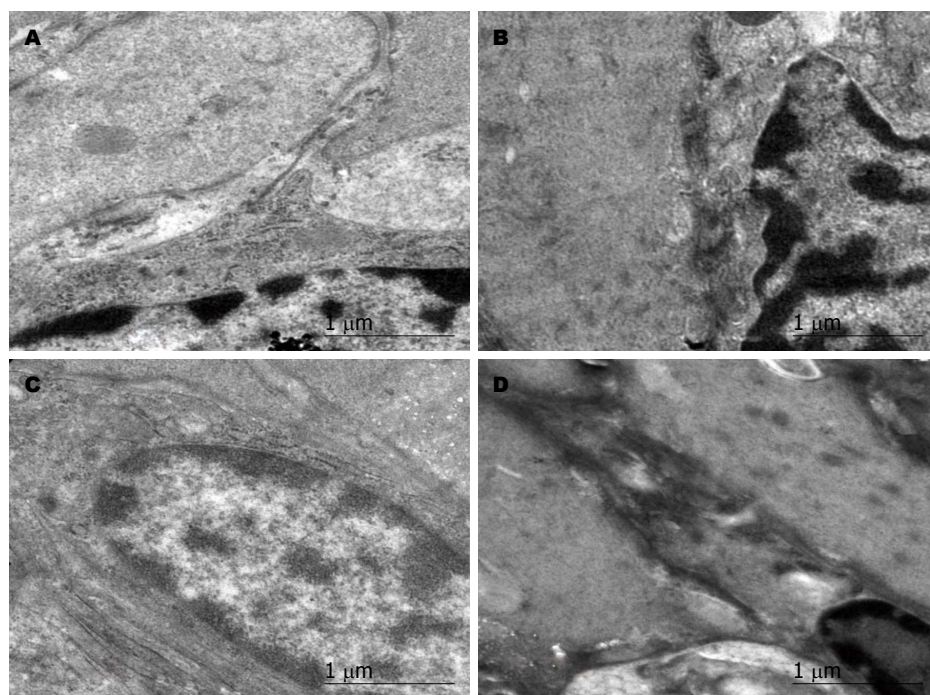
2.6 大鼠胃肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达及比较 大鼠胃窦组织与小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达, 由图6A、图7A可以看出, 正常组大鼠在胃窦组织和小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43呈强阳性表达, 分布广泛, 相邻细胞

通过缝隙连接蛋白Cx43相互连接紧密。由图6B、图7B可以看出, 模型组大鼠在胃窦组织和小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43表达较弱, 部分相邻细胞之间缺乏表达, 相邻细胞之间联系不够紧密。由图6(C, D)、图7(C, D)可以看出, 痛泻要方高剂量组和多潘立酮组大鼠分别在胃窦组织和小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43呈强阳性表达, 分布广泛, 相邻细胞通过缝隙连接蛋白Cx43相互连接紧密(图6, 7)。

大鼠胃窦组织及小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较; 与正常组比较, 模型组大鼠胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度较低($P<0.05$); 与模型组比较, 痛泻要方高剂量组、多潘立酮组胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高($P<0.05$)。与正常组比较, 模型组大鼠小肠组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度较低($P<0.01$); 与模型组比较, 痛泻要方高剂量组、多潘立酮组胃窦组织的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高($P<0.001$, $P<0.01$)(图8, 9)。

3 讨论

FD是一组表现为餐后上腹部饱胀不适、早饱感、上腹部疼痛或烧灼感的症候群, 可伴暖气、恶心或呕吐等, 但缺乏能够解释这些症状的任何器质性、系统性或代谢性疾病^[9,10]。属于中医学“痞满”、“胃脘痛”等范畴, 根据其病位病机临证特点又恰属痛泻要方主治范围, 近年来大量临床及实验报道证明痛泻要方用于FD的治疗具有较好疗效^[11,12]。雷兆明等^[13]运用痛泻要方加味治疗FD患者, 总治愈率达到87.3%, 疗效明显。旺健伟等^[14]通过观察痛泻要



■名词解释

Cajal间质细胞:最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述,被认为是胃肠道运动的起搏细胞。人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关,大约2/3FD患者伴随慢波传导和偶联损伤。

图 4 大鼠胃窦组织Cajal间质细胞超微结构. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

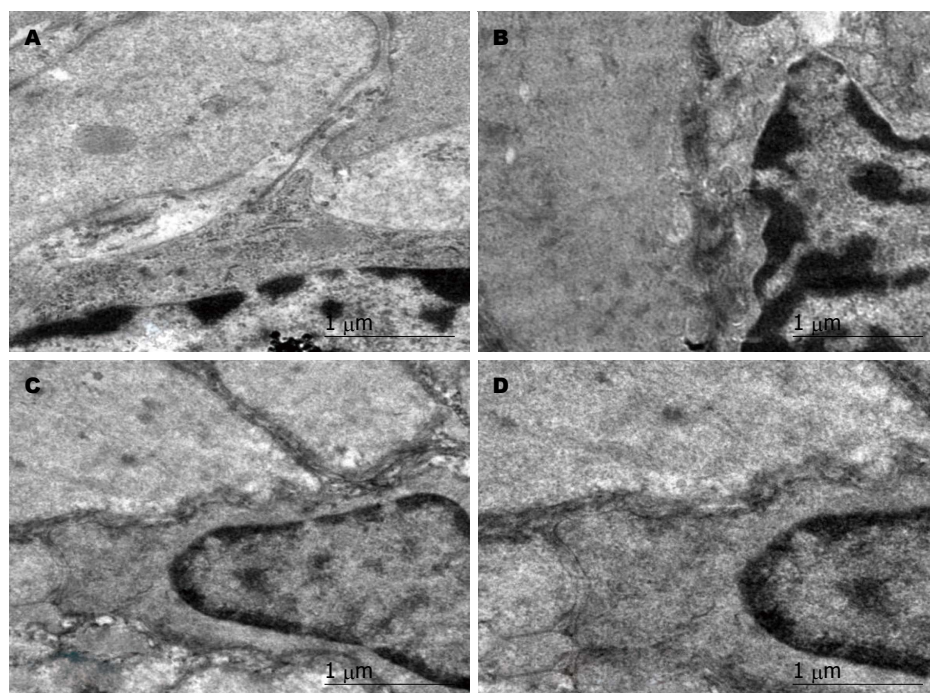


图 5 大鼠小肠组织Cajal间质细胞超微结构. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

方对小鼠不同机能状态胃肠运动的影响,发现对小鼠腹泻模型胃肠运动有一定抑制作用,相对小鼠便秘模型有促进作用,证实痛泻要方对胃肠运动的双向调节作用。

本研究通过夹尾刺激法制备FD大鼠模型,以痛泻要方高、中、低不同剂量灌胃为干预

手段,多潘立酮为阳性对照,观察并记录实验大鼠食量、体质量、胃排空率及小肠推进率的变化;造模结束后,模型组大鼠精神萎靡,少动,皮毛色泽黯淡、枯燥,粪便稀溏或时干时稀,食量、体质量与正常组大鼠相比均明显偏低($P<0.01$),胃排空率及小肠推进率延缓,提示造

■ 同行评价

试验设计的思路正确, 采取的方法具有一定的科学性. 论文验证了痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用, 探讨了痛泻要方调节FD大鼠胃肠动力障碍的可能机制, 具有一定新颖性. 造模中痛泻要方分高、中、低不同剂量进行试验, 并采用多潘立酮为阳性对照, 对临床应用有一定参考价值.

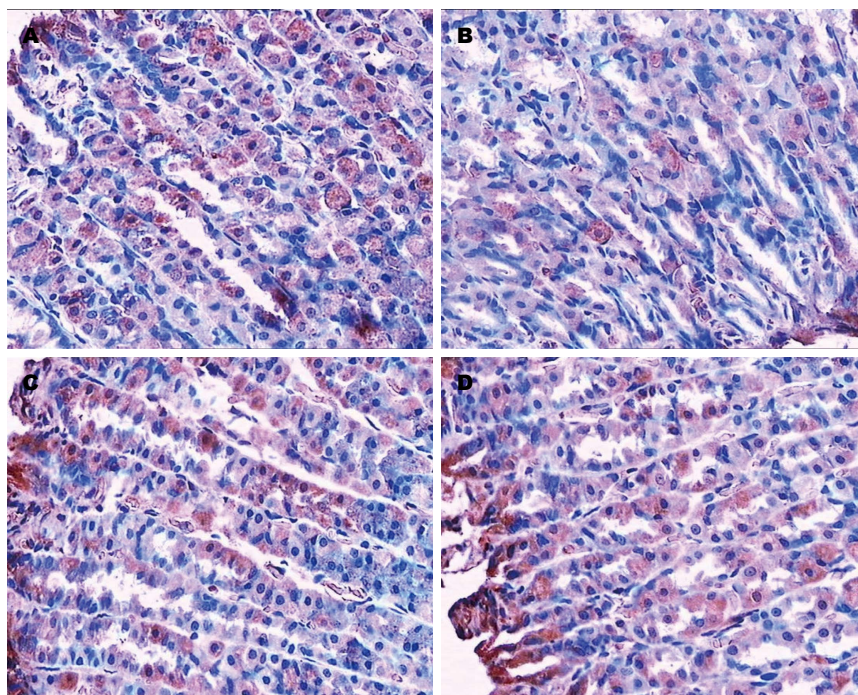


图 6 大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

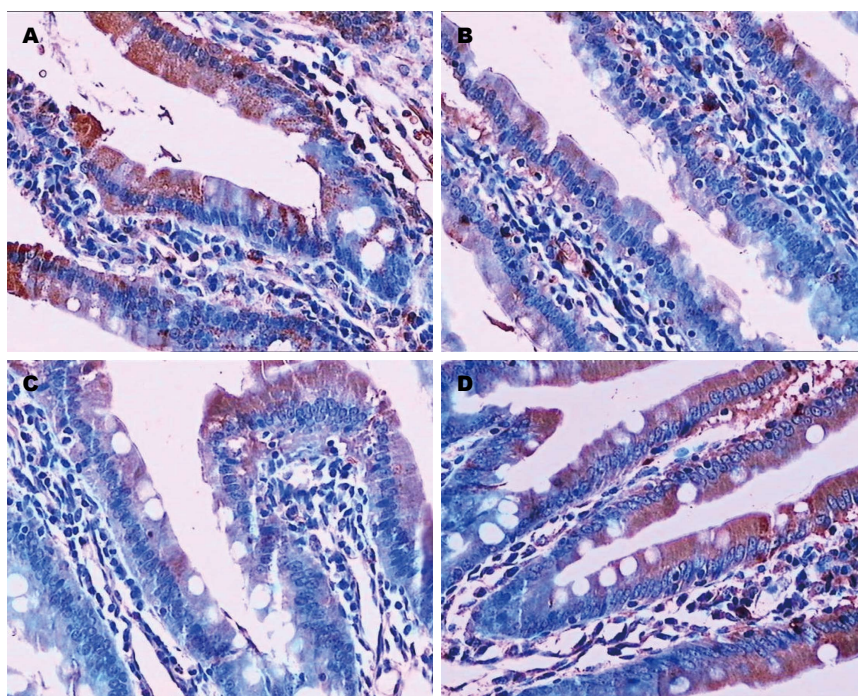


图 7 大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43的表达. A: 正常组; B: 模型组; C: 痛泻要方高剂量组; D: 多潘立酮组.

模成功. 夹尾刺激法是目前被广泛运用的较为成熟的制备FD模型的方法, 大鼠的精神状态, 活动程度, 毛发、粪便状态以及食量、体质量等是衡量制备FD模型是否成功的重要指标^[15]. 课题组前期已经运用夹尾刺激法成功制备大鼠FD模型^[16,17], 我们的实验结果也表明通过20 d的

夹尾刺激法成功的制备了大鼠FD模型.

药物干预后, 痛泻要方高剂量组大鼠精神状态变好, 活动度增加, 毛发、粪便状态趋于正常, 食量、体质量与模型组大鼠相比均明显升高($P<0.05$), 胃排空率及小肠推进率恢复至正常水平, 表明痛泻要方具有改善FD模型大鼠

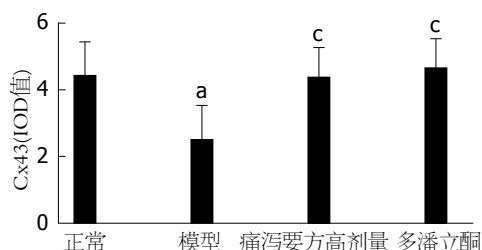


图 8 大鼠胃窦组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较。
^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组。

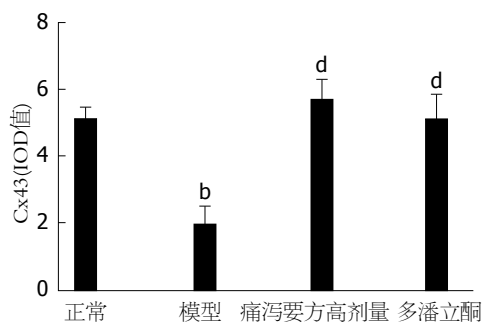


图 9 大鼠小肠组织中缝隙连接蛋白Cx43表达的比较。
^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

症状的作用。同时, 阳性对照药多潘立酮也发挥了类似痛泻要方高剂量的作用, 进一步佐证了大鼠FD模型制备的成功和明确了痛泻要方高剂量对FD大鼠的疗效^[18]。

Cajal间质细胞最早由西班牙神经解剖学家Cajal发现并描述^[19], 被认为是胃肠道运动的起搏细胞^[20]。人类很多种胃肠道动力病发病机制与Cajal间质细胞数量减少、分布异常、Cajal间质细胞网络缺失有关, 大约2/3FD患者伴随慢波传导和偶联损伤^[21,22]。Cajal间质细胞的发育分化障碍、结构或分布异常、Cajal间质细胞病理损害、衰老时的凋亡或退行性改变都可能是胃肠动力障碍性疾病发生的关键性器官组织病理机制^[23,24]。缝隙连接(Gap-Junction, GJ)是参与相邻细胞间信息、能量和物质交换, 以及协调细胞间化学和电信号的传递通道^[25]。在胃肠运动活动中, 缝隙连接介导Cajal间质细胞和胃肠平滑肌细胞间电学信息交流, 使得Cajal间质细胞之间、Cajal间质细胞和平滑肌细胞之间、平滑肌细胞之间形成信号偶联, 为起搏信号传入平滑肌细胞提供了低电阻通道, 保证胃肠平滑肌活动的协调性和同步性。细胞间缝隙连接通道的基本结构和功能蛋白称缝隙连接蛋白。其中, 缝隙连接蛋白Cx43是膜通道的重要物质基础^[26]。缝隙

连接蛋白Cx43的减少或缺失则会抑制电活动的传播, 从而抑制平滑肌细胞的兴奋性, 进而影响胃肠收缩活动^[27]。现有研究^[28]发现, 缝隙连接蛋白Cx43与胃肠运动障碍性疾病关系密切, 如糖尿病胃轻瘫大鼠胃体和胃窦、先天性巨结肠病在无神经节分布的先天性巨结肠肠段及其移行区段, 均有缝隙连接蛋白Cx43表达明显减少或缺失。说明缝隙连接蛋白Cx43是胃肠道网络的重要功能型缝隙连接通道蛋白, 是胃肠运动功能活动整合协调的主要结构之一。

本研究发现模型组胃窦组织和小肠Cx43缝隙蛋白表达较正常组明显降低, 而痛泻要方组和多潘立酮组胃窦组织和小肠组织中的缝隙连接蛋白Cx43积分光密度明显升高, 接近正常组水平, 说明痛泻要方和多潘立酮均能够修复缝隙连接蛋白Cx43, 提高缝隙连接蛋白Cx43的阳性表达。缝隙连接蛋白Cx43具有介导Cajal间质细胞运动的作用, 为Cajal间质细胞传入平滑肌细胞提供了低电阻通道; 而Cajal间质细胞参与胃肠运动, 当其缺失或异常都能导致胃肠运动障碍。

综上, 我们认为痛泻要方和多潘立酮是通过修复缝隙连接蛋白Cx43, 调节Cajal间质细胞运动来促进FD大鼠胃肠运动功能恢复, 改善FD引起的系列症状。

痛泻要方始处于《丹溪心法》“治痛泻”, 现在临床常用于治疗肠易激综合征, 慢性结肠炎、溃疡性结肠炎及FD等治疗^[28,29]。本文从痛泻要方对FD大鼠胃肠动力障碍具有调节作用, 探讨了痛泻要方调节FD大鼠胃肠动力障碍的可能机制, 为临床用药提供了相关理论依据, 且药物干预中痛泻要方分高、中、低不同剂量进行试验, 并采用多潘立酮为阳性对照, 对临床用药有一定参考价值。

致谢: 感谢钟欢、舒文娜在本试验中给予的大力帮助。

4 参考文献

- Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 235-244 [PMID: 21860815 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.235]
- 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. *世界华人消*

- 化杂志 2015; 23: 570-576
- 3 陈荣健, 王垂杰. 功能性消化不良研究进展. 实用中医内科杂志 2013; 27: 150-152
- 4 罗金波, 琚坚. 功能性消化不良发病机制的研究进展. 医学综述 2011; 17: 3431-3434
- 5 吕瑶, 郁保生, 常小荣, 刘密. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 中国中医急症 2012; 21: 94-96
- 6 陈卫东. 平肝饮子治疗功能性消化不良肝胃不和证45例临床观察. 中华中医药杂志 2016; 31: 2853-2854
- 7 赵瑞丽. 自拟健脾温中汤治疗功能性消化不良的临床观察. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 545-547
- 8 郭海军, 李国成, 陶秀良. 功能性消化不良的动物模型研究. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 141-142
- 9 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 10 Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Tack J. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 132-140 [PMID: 27958284 DOI: 10.1038/ajg.2016.499]
- 11 李晓玲, 张声生, 杨成, 汪正芳, 吴震雨, 储益平, 张恒钰. 仁术健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩反应及GHSR蛋白表达的影响. 中华中医药杂志 2015; 30: 1039-1042
- 12 尚莹莹, 吴晓华, 郭召平, 黄天生, 杨伟, 陈利清. 中药离子导入联合中药内服治疗功能性消化不良餐后不适综合征(肝胃不和证)临床研究. 辽宁中医杂志 2016; 43: 1416-1419
- 13 雷兆明, 王晓华. 痛泻要方加味治疗功能性消化不良126例临床观察. 中医临床研究 2011; 3: 38
- 14 旺建伟, 赵文静, 历凯, 赵雪莹, 安平. 痛泻要方对小鼠胃肠运动双向调节作用的研究. 中国中医药信息杂志 2008; 15: 32-34
- 15 钟欢, 郁保生, 邹旭峰, 戴维, 刘未艾, 葛君芸, 刘密, 常小荣. 小柴胡汤对肝郁脾虚型FD大鼠Ghrelin和胃排空的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4542-4547
- 16 张月, 张国山, 刘雨儿, 胡薇, 谢慎, 刘密, 常小荣. 电针足三里对功能性消化不良大鼠胃电节律的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3953-3957
- 17 张国山, 刘密, 邱冉冉, 钟欢, 吕安林, 王厚莲, 常小荣, 袁振仪. 艾灸与针刺调节功能性消化不良大鼠胃肠动力障碍的对比研究. 时珍国医国药 2016; 27: 2796-2798
- 18 郑丹, 夏冰, 施先艳, 宋敏, 吴杰, 王萍, 张娟. 多潘立酮联合复方消化酶治疗功能性消化不良84例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 336-339
- 19 Choi S, Choi JJ, Jun JY, Koh JW, Kim SH, Kim DH, Pyo MY, Choi S, Son JP, Lee I, Son M, Jin M. Induction of pacemaker currents by DA-9701, a prokinetic agent, in interstitial cells of Cajal from murine small intestine. *Mol Cells* 2009; 27: 307-312 [PMID: 19326077 DOI: 10.1007/s10059-009-0039-6]
- 20 Rumessen JJ. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the colonic submuscular border in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1447-1455 [PMID: 8942722]
- 21 Zhang H, Xu X, Wang Z, Li C, Ke M. Correlation between gastric myoelectrical activity recorded by multi-channel electrogastrography and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 797-804 [PMID: 16785192 DOI: 10.1080/00365520500469750]
- 22 刘宁, 李平, 张建英, 楚更五. Cajal间质细胞研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 418-419
- 23 Koh SD, Ward SM, Sanders KM. Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 705-718 [PMID: 22726670 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01956.x]
- 24 Dickens EJ, Edwards FR, Hirst GD. Selective knockout of intramuscular interstitial cells reveals their role in the generation of slow waves in mouse stomach. *J Physiol* 2001; 531: 827-833 [PMID: 11251061]
- 25 但昭葵, 齐清会. 胃肠ICC网络中连接蛋白Cx43的研究进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 139-141
- 26 代从新, 齐清会. 连接蛋白43与胃肠运动. 国际消化病杂志 2009; 29: 334-336
- 27 Bloor DJ, Wilson Y, Kibschull M, Traub O, Leese HJ, Winterhager E, Kimber SJ. Expression of connexins in human preimplantation embryos in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 25 [PMID: 15175102 DOI: 10.1186/1477-7827-2-25]
- 28 Kostin S. Zonula occludens-1 and connexin 43 expression in the failing human heart. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 892-895 [PMID: 17760848 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00063.x]
- 29 李严生, 党中勤. 加味痛泻要方治疗功能性消化不良伴抑郁状态50例分析. 医药论坛杂志 2015; 36: 172-173
- 30 燕卓. 痛泻要方加味治疗腹泻型肠易激综合征68例临床观察. 中医临床研究 2015; 7: 82-83

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 α -2b的疗效

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳

范彩仙, 李云静, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科肝病研究所 湖北省十堰市 442000

李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 湖北医药学院堰桥医院内科 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 主管护师, 从事内科疾病临床护理工作.

基金项目: 2014年十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院创新团队基金资助项目, 201404; 湖北医药学院校级创新训练基金资助项目, No. 2015XS06.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳与李云静完成; 范彩仙在谭华炳与李云静的指导下查阅参考文献, 参与论文撰写; 李小芳、詹一飞、郑秋莹、冯倩及石香玉在谭华炳的指导下参与文献的收集与整理、校级大学生创新创业训练计划设计工作.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-21

修回日期: 2017-02-21

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-18

Efficacy and safety of interferon α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

Cai-Xian Fan, Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan

Cai-Xian Fan, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei

University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, the Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Cai-Xian Fan, Department of Medicine, Yanqiao Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-21

Revised: 2017-02-21

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-18

Abstract

To evaluate the safety and efficacy of interferon α -2b (IFN- α -2b) as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

METHODS

A total of 31 hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B on long-term oral nucleotide analogue therapy were randomly divided into either a study group ($n = 16$) or a control group ($n = 15$). The patients in the study group was additionally given IFN- α -2b (6000000 U, intramuscle injection), twice a week, for 6 mo. The negative conversion rate of HBsAg, changes of hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels, curative effect, adverse

背景资料

慢性乙型肝炎-肝硬化-肝癌“三部曲”导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者巨额医疗费用, 成为国人肝硬化、肝癌主要原因. 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化是阻止HBV感染者发生肝硬化、肝癌的主要手段. 探索实现HBsAg/HBsAb转化的方法是国内外肝病学界研究的热点.

同行评议者

阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 研发前沿

乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病年龄大于HBeAg阳性患者, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性患者, 发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险显著高于HBeAg阳性患者。欧美及亚太指南将其作为一种特殊类型看待。欧洲指南指出, HBeAg阴性的患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点。

reactions and complications were compared between the two groups.

RESULTS

The negative conversion rates of HBsAg was 31.25% (5/16) in the study group and 0% in the control group. After 6 mo of treatment, HBsAg titers decreased significantly in the study group ($P < 0.001$). Alanine aminotransferase (ALT) was maintained within normal limits both before and after treatment in the two groups. The rate of influenza-like symptoms was 100% in the treatment group and 0% in the control group. White blood cell count was significantly decreased in the treatment group, but no side effects were observed in the control group.

CONCLUSION

IFN- α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients can increase the negative conversion rate of HBsAg and decrease HBsAg titers effectively.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Nucleotide analogue; Interferon α -2b; Hepatitis B surface antigen

Fan CX, Li XF, Zhan YF, Zheng QY, Feng Q, Shi XY, Li YJ, Tan HB. Efficacy and safety of interferon α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 983-988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.25.i11.983>

摘要 目的

观察长期被核苷酸类似物(nucleotide analogue, NA)完全抑制乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者加用重组干扰素 α -2b(recombinant interferon, rIFN α -2b)的疗效。

方法

HBeAg阴性CHB患者和HBeAg阴转CHB患者(口服NA出现HBeAg转阴CHB患者)共计31例。随机被分为治疗组16例, 对照组15例。治疗组加用rIFN α -2b 600万U肌注2次/wk, 对照组继续口服NA治疗。观察乙型肝炎病毒

表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴转率、HBsAg水平变化情况, 观察两组不良反应和并发症发生情况。

结果

(1)HBsAg阴转情况。治疗组发生HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组无HBsAg转换病例; (2)HBsAg变化情况。治疗前治疗组(1148.5 IU/mL \pm 212.3 IU/mL)、对照组(1146.8 IU/mL \pm 217.6 IU/mL), 治疗后治疗组(621.8 IU/mL \pm 282.1 IU/mL)、对照组(1113.6 IU/mL \pm 213.2 IU/mL), 治疗组治疗前后有显著差异($P < 0.001$), 治疗后治疗组和对照组比较有显著差异($P < 0.001$); (3)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)变化治疗组对照组治疗过程中ALT均未见异常; (4)不良反应比较。治疗组“流感样”症状发生率100%; 治疗组有8例患者发生白细胞下降, 经过处理均能完成治疗; 对照组无不良事件发生。

结论

长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α -2b可以有效提高HBsAg阴转率, 降低HBsAg滴度, 值得推广使用。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg阴性; 核苷酸类似物; 人工重组干扰素 α -2b; 乙型肝炎表面抗原

核心提要: 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化十分困难。本文探索在长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用重组干扰素 α -2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义。

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳. 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 α -2b的疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 983-988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.25.i11.983>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染

■ 相关报道

根据国外指南治愈定义, 国内外多中心研究为实现HBsAg转阴或转换, 均使用NA联合长效干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者。本研究根据中国国情, 首次前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者, 研究展示了与联合长效干扰素相似的结果。

是我国第一大传染病, HBV感染是严重的社会公共卫生问题^[1], HBV感染导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), CHB发展至肝硬化(hepatocirrhosis, HC)、肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 既往认为乙型肝炎病毒载量(HBV DNA)高是CHB进展为HC、HCC的危险因素. 经过多年的儿童乙型肝炎疫苗免费预防接种, 大力推进HBV母婴传播阻断技术, 大力推广抗病毒治疗, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%. 但我国HCC发病率却居高不下, 我国HC和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[2], 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 学界一致认为, 导致HBV感染率显著下降而HC、HCC发病率居高不下的原因是由于乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性患者比率改变的原因. 近年研究^[3,4]发现, HBeAg阴性CHB占慢性HBV感染者的比例正逐年升高. 随着对HBeAg阴性HBV感染的认识在加深, 从基因型的角度看, 国内由北向南, 由HBV基因型C占优势至HBV基因型B占优势^[5-7], 而基因型B、C是HBeAg阴性CHB高发地区. HBeAg阴性CHB患者与HBeAg阳性CHB相比临床上具有特殊性, 发病年龄显著大于HBeAg阳性CHB患者、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性CHB患者、发生HCC的风险显著高于HBeAg阳性CHB患者^[8,9], HBV DNA和ALT水平并不与CHB患者的肝脏纤维化程度呈正比关系^[10,11], Nguven等^[12]在683例CHB患者的队列研究中发现, 近50%的ALT仅轻度升高的HBeAg阴性CHB患者的肝脏组织存在明显的纤维化病变, 临床上大量的无ALT异常HBeAg阴性HBV感染者, 不能追溯到CHB病史, 但发展至HC、HCC. 未经抗病毒治疗的HBeAg阴性的CHB患者发生HCC的概率高于HBeAg阳性者^[1]. 欧洲、美国及亚太地区的相关乙型肝炎指南均将其作为一种特殊的临床类型来看待, 即HBeAg阴性CHB^[13-16]. 欧洲指南明确指出, HBeAg阴性的CHB患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点. 为探索具有中国特色的HBeAg阴性的CHB患者有效治疗方法, 我们开展了本研究, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

根据伦理要求和入选标准, 自2014-01/2015-12入选患者31例(HBeAg阴性CHB患者29例, HBeAg阴转CHB患者即因口服NA出现HBeAg转阴CHB患者2例), 年龄18-50岁, 男18例, 女13例. 将患者分为治疗组16例和对照组15例, 两组患者年龄、性别、病程、HBsAg血清水平等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 重组人工干扰素 α -2b(recombinant interferon, rIFN α -2b)(安徽安科生物工程股份有限公司). HBsAg定量检测采用the Elecsys HBsAg II quant assay(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, United States), HBV DNA水平定量检测采用COBAS Amplicor PCR-ELISA法定量检测(罗氏诊断公司, 检测下线500 IU/mL).

1.2 方法

1.2.1 医学伦理和入选标准:

研究属于临床研究, 研究得到湖北医药学院附属人民医院医学伦理委员会的同意, 并得到患者知情同意, 签署知情同意书. 根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》^[17]标准临床诊断的CHB患者, 根据科研设计入选病例: (一)HBeAg阴性CHB患者: (1)年龄16-50周岁者, 性别不限; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴性CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线至少2年(治疗时间不少于3年); (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿和接受加用联合治疗者; (二)口服NA出现HBeAg阴转CHB患者: (1)年龄16-50周岁者; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴转CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线且HBeAg阴转后继续口服NA治疗1年以上者; (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿或接受加用联合治疗者; (三)排除以下情况: (1)正在口服替比夫定的患者; (2)有严重心、肺、脑、骨髓、肾等器官、系统疾病者; (3)有自身免疫性疾病史, 包括甲亢、糖尿病病史者; (4)合并其他肝脏疾病者, 包括其他病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性血吸虫病、代谢性肝病以及代偿期或失代偿期肝硬化患者; (5)有癫痫、抑郁及其他中枢神经系统疾病者; (6)对干扰素过敏或反应过敏者; (7)合并AIDS等其他

■ 创新盘点

HBeAg阴性的CHB患者的治疗, 国外和国内多中心研究均使用NA联合长效干扰素治疗, 少量的NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者的报道均不是前瞻性研究. 本研究首次在国内前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者.

应用要点

中国CHB患者主要为HBeAg阴性患者, 抑制HBeAg阴性患者发生终末期肝病的关键是实现HBsAg转阴或转换。本研究探索了一条具有中国特色的HBeAg阴性患者实现HBsAg转阴或转换的方法, 对提高HBeAg阴性患者治疗效果、降低终末期肝病的发生、降低患者医疗负担具有重要意义。

表 1 治疗组、对照组HBsAg治疗前后变化情况

分组	n	HBsAg		HBsAg变化(mean ± SD, IU/mL)		ALT变化(mean ± SD, U/L)	
		阳性	阴性	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	16	12	4 ^b	1148.5 ± 212.3	621.8 ± 282.1 ^d	30.6 ± 6.8	29.1 ± 6.7
对照组	15	15	0	1146.8 ± 217.6	1113.6 ± 201.8	29.9 ± 6.9	30.0 ± 7.0
χ ² /t值		χ ² = 10.080		t = 1.169	t = 5.132	t = 0.206	t = 1.700
P值		P < 0.001		P = 0.262	P < 0.000	P = 0.840	P = 0.111

^bP < 0.001 vs 对照组转阴数; ^dP < 0.001 vs 治疗前后HBsAg水平。HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原。

病毒感染者; (8)妊娠者。

1.2.2 治疗方法与治疗周期: 治疗组使用NA联合重组人工干扰素α-2b, 对照组继续使用NA。治疗周期48 wk。治疗过程中出现HBsAg阴转者, 使用乙型肝炎疫苗20 μg在三角肌同一部位注射(0、1、6 mo), 并继续使用NA 24 wk, 如果乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)定量>100, 停用NA; 如果HBsAb定量<100, 追加乙型肝炎疫苗20 μg, 直至>100, 停用NA; 如果HBsAb定量阴性, 追加60 μg乙型肝炎疫苗1次, 继续NA治疗24 wk。对于未发生HBsAg阴转者按照《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》原则结合最新研究进展, 达到疗程的根据患者意愿, 停用NA治疗, 或者建议继续NA治疗。

1.2.3 检测指标和试剂: 检测HBsAg定量、HBV DNA水平。血常规、尿常规、甲状腺功能检测(放射免疫法)、anti-HAV-IgM、anti-HDV、anti-HEV、anti-HCV、anti-HIV、AFP、心电图、ALT、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肾功能(BUN、Cr)、血糖、血磷、凝血酶原活动度为湖北医药学院附属人民医院常规检测方法。

1.2.4 检测周期: 研究周期48 wk, 期间随访4次, 分别为12、24、36、48 wk。随访通过系统病史、体检、辅助检查。了解有无医学原因需要退出病例, 有无达到治疗终点病例。因为病情原因需要可以增加随访次数。

1.2.5 疗效评估指标: (1)主要评价指标: 本研究的目的是观察长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α-2b的疗效。因此, 将48 wk时两组HBsAg阴转率作为判定疗效的主要指标; (2)次要评价指标: 比较48 wk时两组HBsAg定量变化作为评价疗效的次要指标; (3)常规观

测指标: ALT、AST、TBiL、血常规、甲状腺功能检测变化; 并记录流感样症状发生病例。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对实验数据进行统计学分析。对于计量资料, 与筛选期基线值进行比较, 采用配对t检验或符号秩和检验比较组内前后的差异。相对基线的变化, 采用协方差分析模型进行各组比较, 模型中以基线为协变量, 考虑中心、分组的作用。对于计数资料, 采用χ²检验或Fisher's精确概率法进行各组比较。检验水准α = 0.05, 以P < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg阴转率和HBsAg定量变化 治疗组有4例患者发生HBsAg阴转(4/16, 25%), 对照组无HBsAg阴转病例。治疗组HBsAg治疗前后比较有非常显著的下降(P < 0.001); 对照组HBsAg治疗前后比较有轻微下降, 比较无显著差异(P > 0.05); 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异(P < 0.001)(表1)。

2.2 ALT变化 治疗组和对照组治疗前和治疗后ALT比较均未发生ALT异常改变病例, 比较无显著差异(P > 0.05)。

2.3 “流感样”症状和白细胞变化和研究的安 全性 治疗组“流感样”症状发生率为100%, 对照组无“流感样”症状发生; 治疗组发生白细胞(white blood cell, WBC)变化下降8例(8/16, 50.0%), 经过处理均能完成治疗。沟通到位, 全部病例均按照研究设计完成研究, 没有因并发症或患者原因退出病例。

3 讨论

慢性乙型肝炎防治指南将“HBsAg转换”作为CHB临床治愈的指标。本研究病例为长期被NA抑制HBeAg阴性CHB患者, HBV DNA处于

不可测水平2年以上(使用NA3年以上), 患者有强烈的达到“HBsAg转换”意愿。

实现HBsAg阴转的临床研究国内外较多, 有在NA治疗基础上加用干扰素实现的, 有先使用NA再替换干扰素实现的, 有单用干扰素实现的; 国外研究以长效干扰素为研究药物, 国内研究既有长效干扰素也有普通干扰素。Mangano等^[18]报道1例口服拉米夫定4年的慢性乙型肝炎患者, 实现病毒完全抑制38 mo后加用长效干扰素治疗获得HBsAg阴转。Ouzan等^[19]报道10例口服NA的HBeAg阴性、HBV DNA检测不出至少3年的CHB患者, 加用干扰素治疗1年后4例获得HBsAg阴转, 联合治疗2年后6例获HBsAg阴转。我们在临床上单用或在NA使用的基础上联用干扰素(长效干扰素或普通干扰素), 在一些病例实现HBsAg转换^[20-22]。国内研究^[23]证实, 我国CHB患者应用PEG-IFN α -2b的安全性与IFN α -2b相似。基于此, 我们开展了本研究。

结果发现, 治疗组HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组没有病例发生HBsAg转换; 治疗后, 治疗组和对照组HBsAg均有下降, 治疗组治疗前后比较有显著差异($P<0.01$), 对照组治疗前后比较无显著差异($P>0.05$), 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异($P<0.01$); 治疗组“流感样”症状发生率100%; WBC下降发生率53.33%, 通过处理均可以完成治疗。

HBsAg转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg定量是预测干扰素治疗能否取得病毒学应答的重要指标^[24,25], 血清HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)水平呈正相关^[26,27], 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标, 亦可反映机体的免疫控制。而肝细胞中的cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素。说明HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具^[28-30]。

既往研究^[31]发现, NA可以降低HBsAg水平, 本研究提示NA降低HBsAg效果不佳。干扰素通常会导致HBsAg快速下降, 因为干扰素诱导细胞毒T淋巴细胞破坏感染HBV的肝细胞^[32], 干扰素诱导的抗病毒蛋白能降解HBV前基因组RNA, 抑制病毒复制和cccDNA补偿, 同时干扰素能诱导碱基切除修复通路, 在不损伤肝细胞情况下消除肝细胞内HBV cccDNA^[33]。

本研究提示, 长期被NA抑制的HBeAg阴性CHB患者, 使用普通干扰素可以使部分患者实现HBsAg转化, 对不能实现HBsAg转化的患者, 能有效降低HBsAg。普通干扰素价格便宜, 更适合中国人消费能力。缺点是“流感样”症状、注射次数较多、WBC减少, 但相比治愈的期望、费用的降低、预后的改善, 这些都是可以克服的缺点。本研究治疗病例数少、观察周期短是研究缺憾。未来需要延长治疗时间、延长观察时间、增加研究病例数, 以提高研究质量, 课题组将在本研究的基础上, 对研究加以改进, 以便进一步探讨普通干扰素治疗CHB的效果。

4 参考文献

- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Berg T, Benhamou Y, Calleja JL, Levrero M, Johnson W, Ellis N. A survey of chronic hepatitis B patient management practices in the European Union. *J Viral Hepat* 2010; 17: 624-630 [PMID: 20487257 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01318.x]
- 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展. 中国医学前沿杂志(电子版) 2009; 2: 18-24
- 蔡颖, 郑凯, 吴晓梅, 陈铭, 李学成, 李彦. 垂直传播对乙型肝炎病毒基因型分布的影响. 免疫学杂志 2013; 29: 337-340
- Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
- 申静, 刘薇拉, 王菲. 太原地区乙型肝炎病毒基因分型与临床指标的相关性分析. 中国卫生检验杂志 2015; 25: 2383-2385
- 江杰, 王步还, 武建胜, 李丽. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者临床特点分析. 西部医学 2014; 26: 788-790, 793
- 严海明, 申淑怡, 叶一农, 梁敏峰, 李宗良, 白红莲. E抗原阴性慢性乙型肝炎临床特征及血清学指标的分析. 热带医学杂志 2013; 13: 878-879, 886
- Sanai FM, Babatin MA, Bzeizi KI, Alsohaibani F, Al-Hamoudi W, Alsaad KO, Al Mana H, Handoo FA, Al-Ashgar H, Alghamdi H, Ibrahim A, Aljumah A, Alalwan A, Altraif IH, Al-Hussaini H, Myers RP, Abdo AA. Accuracy of international guidelines for identifying significant fibrosis in hepatitis B e antigen--negative patients with chronic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1493-1499.e2 [PMID: 23811251 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.038]
- Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, Nguyen K, Keeffe EB, Nguyen MH. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels.

■名词解释

HBsAg转阴或转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎共价闭合环状DNA(cccDNA)水平呈正相关, 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标。cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素, HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具。

同行评价

阻止HBV感染者进展至终末期肝病的主要办法是清除HBV, 指标是在HBV DNA转阴的基础上实现HBsAg/HBsAb转化, 既往认为实现HBsAg/HBsAb转化十分困难。本文对长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用普通干扰素 α -2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义。

- 12 Nguyen LH, Chao D, Lim JK, Ayoub W, Nguyen MH. Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1262-1266 [PMID: 24361419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.038]
- 13 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 14 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 15 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283 [PMID: 19669255 DOI: 10.1007/s12072-008-9080-3]
- 16 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
- 17 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
- 18 Mangano C, Squadrito G, Cacciola I, Carpentieri M, Foti G, Raimondo G. Effectiveness of add-on pegylated interferon alfa-2a therapy in a lamivudine-treated patient with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2011; 10: 84-87 [PMID: 21301016]
- 19 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.020]
- 20 李金科, 谭华炳. 干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎患者发生表面抗原血清学转换2例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 37-38
- 21 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李刚, 张薇薇, 郭鹏. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 380-383
- 22 邱华, 雷旭, 张兴文, 徐海涛, 谭华炳. 聚乙二醇化干扰素为主治愈慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病1例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 147-148
- 23 赵鸿, 斯崇文, 魏来, 万漠彬, 尹有宽, 侯金林, 牛俊奇. 聚乙二醇化干扰素 α -2b与干扰素 α -2b治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 323-326
- 24 Chan HL, Wong VW, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1323-1331 [PMID: 21050234 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04474.x]
- 25 Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sanguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2009; 46: 117-123 [PMID: 19651540 DOI: 10.1016/j.jcv.2009.07.005]
- 26 Li W, Zhao J, Zou Z, Liu Y, Li B, Sun Y, Li X, Liu S, Cai S, Yao W, Xin S, Lu F, Xu D. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naive patients with acute and chronic HBV infection. *PLoS One* 2014; 9: e89046 [PMID: 24551214 DOI: 10.1371/journal.pone.0089046]
- 27 Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468 [PMID: 18054753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.005]
- 28 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. *J Med Virol* 2014; 86: 131-138 [PMID: 24123090 DOI: 10.1002/jmv.23790]
- 29 Liu J, Yang H, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, You SL, Illoeje UH, Chen CJ. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 474-482 [PMID: 20434450 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048]
- 30 Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Wong VW. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis* 2011; 204: 408-414 [PMID: 21742839 DOI: 10.1093/infdis/jir283]
- 31 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-143 [PMID: 20955704 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.011]
- 32 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684 [PMID: 16941693 DOI: 10.1002/hep.21282]
- 33 Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Levrero M. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展

樊建雨, 张昱, 郭强

樊建雨, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

张昱, 郭强, 云南省第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650032

樊建雨, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤分子机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81502128; 云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目, No. 2014FB085。

作者贡献分布: 樊建雨与张昱进行文献整理及综述撰写; 审校由郭强完成。

通讯作者: 郭强, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院消化内科。gqkj003@sina.com
电话: 0871-63627396

收稿日期: 2017-02-19

修回日期: 2017-03-06

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-18

MACC1 regulatory network in tumor metastasis

Jian-Yu Fan, Yu Zhang, Qiang Guo

Jian-Yu Fan, Department of Medicine, the Science and Technology University of Kunming, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Yu Zhang, Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81502128; the Joint Foundation of Kunming Medical University and Yunnan Provincial Science and Technology Department, No. 2014FB085.

Correspondence to: Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. gqkj003@sina.com

Received: 2017-02-19

Revised: 2017-03-06

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-18

Abstract

The MACC1 gene was firstly identified in colorectal cancer. Recently, abnormal upregulation of MACC1 has been detected in multiple tumors. The expression of MACC1 is shown to be positively associated with tumor metastasis, but negatively with prognosis of patients, and it represents a potential therapeutic target for anti-tumor strategies. MACC1 has increasingly emerged as a key regulator in metastatic processes, and it has been identified to be able to maintain multiple tumor-associated signaling pathways, transactivate oncogenic genes, and regulate epithelial-mesenchymal transition and tumor vascularization. On the other hand, MACC1 is regulated and influenced by non-coding RNAs and SNPs. The present review will summarize the recent progress in understanding the role of the MACC1 regulatory network in tumor metastasis.

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

Key Words: Colorectal cancer; MACC1; Metastasis

Fan JY, Zhang Y, Guo Q. MACC1 regulatory network in tumor metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 989-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.989>

摘要

结肠癌转移相关基因1(metastasis-associated

■背景资料

近来基于分子机制研究成果而研发的肿瘤靶向药物陆续进入临床应用, 并获得良好的治疗效果。结肠癌转移相关基因1(metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)自2009年首次在结直肠癌中被鉴定后, 其在多种肿瘤中的促生长转移作用相继被证实, 而其中的分子调控机制更成为研究热点。MACC1有望成为又一个临床肿瘤治疗的靶点。

■同行评议者

刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所

■ 研究前沿

目前的研究对MACC1调控肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、耐药以及肿瘤血管形成等多种恶性行为的机制已有较深入了解。新的观点提出MACC1具有转录因子作用参与促癌基因甚至某些促癌性miRNA的转录激活, 但仍缺乏足够的实验证据。该问题值得深入地研究探讨。

in colon cancer-1, MACC1)最早在结直肠癌中被鉴定。此后发现其在多种肿瘤中表达异常升高, 且与肿瘤转移呈正相关, 与患者预后呈负相关, 具有明确的促肿瘤转移作用, 是一个潜在的抗肿瘤治疗靶点。近年来对MACC1调控机制的研究日益深入, 其被发现在维持肿瘤相关信号的活性, 转录激活部分促癌基因, 调控上皮-间质转化, 促进肿瘤血管形成等方面具有重要作用。而其自身的表达又受到非编码RNA、单核苷酸多态性的调控或影响。一个以MACC1为中心的肿瘤生长转移调控网络正逐渐浮出水面。本综述拟对上述研究进展做一综述。

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

关键词: 结直肠癌; 结直肠癌转移相关基因1; 肿瘤转移

核心提要: 探明肿瘤复发转移的分子机制是肿瘤靶向治疗策略建立和药物研发的基础。近期研究发现MACC1基因在维持肿瘤相关细胞信号活性, 调控肿瘤细胞恶性行为等多个方面具有重要作用。一个以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络逐渐清晰起来。

樊建雨, 张昱, 郭强. 以MACC1为中心的肿瘤转移调控网络研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 989-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.989>

0 引言

结直肠癌转移相关基因1(metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)于2009年由Stein等^[1]在结直肠癌中首次鉴定。由于其具有促进结直肠癌侵袭转移的能力, 故命名为此。此后, MACC1成为肿瘤研究的热点, 其作为促癌基因的角色在肺癌^[2]、胃癌^[3]、卵巢癌^[4]、食管癌^[5]等多种实体肿瘤中被证实。目前认为, MACC1通过维持肿瘤相关信号途径的活性, 转录激活下游促癌基因, 参与调控上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤血管形成等肿瘤恶性行为。而其表达水平则受非编码RNA、单核苷酸多态性的调控方式影响, 从而形成一个以MACC1为中心的调控网络。本文将从上述方面对MACC1的在肿瘤发生转移中研究进展做一综述。

1 MACC1的结构与生物学功能

MACC1基因定位于人基因组7号染色体(7p21.1), 包含7个外显子和6个内含子。其编码序列含有2559个核苷酸, 经翻译后形成含821个氨基酸的MACC1蛋白^[1,6]。MACC1和早先发现的SH3BP4在核酸和蛋白水平上分别具有49.3%和43.7%的同源性, 因此也被称为SH3BP4L^[1]。MACC1蛋白含有一个富含脯氨酸共有序列的SH3结构域, 可通过该结构域识别并结合其他含有SH3结构域的蛋白(R/KXXPXXP)。实际上, 许多酪氨酸激酶或蛋白酶底物均可通过SH3结构域参与细胞信号通路的转导和调控。一些含有SH3结构域的蛋白则具有活化酪氨酸激酶, 或提高底物特异性的能力。鉴于此, MACC1被认为可通过其SH3结构域在信号转导中行使重要作用。除此之外, MACC1蛋白结构中还含有SH2结构域、Eps15同源结构域, 以及多个酪氨酸激酶的磷酸化位点^[7]。这些蛋白质结构上的特点均提示MACC1可能在细胞信号转导调控中具有重要作用。

MACC1最初在人类结肠癌组织中被鉴定, 进一步的对其他组织进行表达分析提供了一些MACC1相关生理功能的线索。Stein等^[8]通过对几种数据的综合比较发现在不同的正常组织中MACC1基因的表达水平不同: 肠、胃、垂体、肾、气管的表达相对较高, 其次是胰腺、乳腺、骨髓、卵巢、肺、心脏、肝、和B-淋巴细胞。从起源于内胚层的组织开始, 即肠和胃, MACC1具有较高的表达水平, 而起源于中胚层的组织(肾、心脏)或外胚层的垂体和乳腺则表达水平较低。这提示MACC1可能在内胚层衍生器官的发育过程中发挥重要作用。

2 以MACC1为中心的调控网络

2.1 MACC1促进肿瘤相关信号的活化 MACC1在多种肿瘤中已被证实参与相关信号通路的调控, 其异常高表达往往伴随着相关信号通路的激活进而导致肿瘤的发生和转移。HGF-MET信号是公认的促癌性信号通路, 在细胞生长、上皮间质转化、血管生成、细胞运动、侵袭和转移中起着重要的促进作用。Stein等^[1]在最初对MACC1的功能进行研究时发现, MACC1的表达水平与HGF的受体MET的表达水平呈正相关, 提高或敲低MACC1的表达水平, 能够促进或抑制MET的表达。在结直肠癌转移组织

中, MACC1与MET在胞核中均呈高表达, 而原位肿瘤组织中的MACC1和MET则主要在胞浆中表达^[1]. 进一步通过EMSA和ChIP实验发现, MACC1能结合在c-Met启动子区的Sp1结合位点, 启动MET的转录表达^[9]. 故而认为, MACC1通过转录激活MET而促进HGF-MET信号的活性, 参与调控肿瘤生长、转移等行为. 此后的研究也相继在胃癌^[10-12]、肝癌^[13]、卵巢癌^[14-16]中证实MACC1对HGF-MET信号通路的正性调控作用. 值得一提的是, 在乳腺癌中同样异常高表达的MACC1却不和c-MET的启动子相结合, 更不诱导c-MET的表达^[17,18], 提示乳腺癌中的MACC1可能参与HGF/MET以外的其他肿瘤信号传导.

除去HGF-MET信号通路, 相关研究还发现MACC1可能参与调节其他促癌性信号通路. Zhen等^[19]发现结直肠癌中的MACC1能够诱导GSK3 β 磷酸化, 促进 β -catenin入核, 启动cyclin D1、c-Myc和MMP9等下游靶基因的转录. 在鼻咽癌中, MACC1与 β -catenin、MET的表达水平, 以及AKT的磷酸化水平呈正相关. 敲低MACC1的表达使得 β -catenin表达下调, AKT磷酸化水平下降, 同时鼻咽癌细胞的生长、浸润和转移也被抑制^[20]. MACC1还参与调节Ras/ERK信号通路. Wang等^[21]在胰腺癌中发现MACC1参与维持RAS/ERK信号通路的活性, 沉默MACC1能够降低RAS和P-ERK1/2表达, 同时还导致衔接蛋白Gab2下调, 而Gab2与RAS/ERK和PI3K/AKT信号活性的维持密切相关.

2.2 MACC1参与调控上皮-间质转化和血管生成 EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程, 使上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力, 是肿瘤细胞侵袭转移能力的重要标志. 在EMT进程中上皮细胞标志物表达降低, 如E-cadherin的降低, 同时间质细胞标志物表达升高, 如属于钙结合蛋白S100家族的S100A4和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的升高. 相关研究^[22-24]证实在结直肠癌、胃癌、肝癌组织中, MACC1 mRNA水平同S100A4和MMP的mRNA水平呈正相关. 细胞学实验发现, 过表达MACC1能够抑制肿瘤细胞中上皮标志如E-cadherin的表达, 同时上调间质标志如vimentin等, 进而促进癌细胞EMT进程, 增

强其侵袭和转移能力^[25-27]. 进一步研究^[28]提示MACC1参与了乙酰胆碱诱导的胃癌细胞EMT变化, 其表达水平能够随乙酰胆碱刺激而上调. MACC1上调后通过激活MET/AKT信号来引起EMT相关标志分子的表达变化^[10].

肿瘤血管生成是肿瘤发生、进展转移进程中的重要步骤. 肿瘤细胞、肿瘤基质细胞分泌或释放的各种细胞因子共同构成肿瘤血管生成的调控网络. 肿瘤细胞是肿瘤血管生成的启动子, 他分泌的MMP等水解酶能降解细胞外基质, 促使储存于细胞外基质中的促血管因子如VEGF等释放诱导血管生成, 也可直接表达多种促血管因子促进血管生成. 研究发现, MACC1具有明确的促进肿瘤血管形成等能力. Sun等^[29]通过对患者胃癌样本的检测及细胞学实验发现, MACC1过表达等可引起VEGF-C/VEGF-D的表达升高, 沉默MACC1能够抑制HGF-MET信号通路的活性, 从而降低VEGF-C/VEGF-D的表达, 减少新生血管和淋巴管的形成. 该研究组进一步构建MACC1过表达的胃癌细胞株建立小鼠移植瘤模型, 结果表明随着MACC1的表达升高, 肿瘤组织微血管密度也随之增加.

近年来提出的血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一全新的肿瘤内血管生成模式, 其特点为肿瘤细胞通过自身变形和基质重塑产生血管样通道, 通道内无血管内皮细胞衬覆, 即不需要血管内皮细胞的参与^[30]. VM与EMT以及转录因子TWIST的激活关系密切. 一项近期的研究发现, MACC1表达水平与胃癌组织中的VM密度呈正相关. 上调MACC1能够促进TWIST的表达, 并诱导VM. 在HGF的刺激下, 胞浆内的MACC1、TWIST1和TWIST2进入胞核, 提示MACC1对VM的影响可能是通过调控HGF-MET信号途径得以实现^[31].

2.3 MACC1参与靶基因的转录调控 Stein等^[1]在最初鉴定MACC1基因的研究中即发现, MACC1能够与MET启动子区的Sp1结合位点结合, 启动MET的转录并激活HGF-MET信号途径. 这是有关MACC1转录因子作用的最早报道. 近期, 他们又发现MACC1能够转录激活SPON2——一种细胞基质蛋白的编码基因. SPON2被发现结直肠癌中的表达水平和MACC1呈正相关, 高表达SPON2的患者, 其无转移生存期较低表达患者平均少8 mo. 体内

■ 相关报道

Schmid等发现SPON2的表达受MACC1的转录调控. 在体内和体外实验中, SPON2都表现出明确地促肿瘤生长转移作用. 临床样本分析中, SPON2在结直肠癌中的异常高表达与患者的预后呈负相关. MACC1/SPON2组合除具有预后评价指标的作用之外, 还可能为未来的靶向治疗提供思路.

创新盘点

本文较详尽地归纳总结了近年来对MACC1促癌分子机制的研究成果, 并指出对于MACC1作为转录因子调控下游基因转录这一方向值得深入研究。

体外实验均证实SPON2具有显著地促进肿瘤侵袭转移的能力^[32]。我国学者也发现MACC1能够转录上调TWIST1/2, 进而促进胃癌中的血管生成拟态过程^[31]。此外, 基于转基因动物模型的研究^[33]将过表达MACC1的转基因小鼠vil-MACC1与APC^{min}小鼠杂交获得子代的vil-MACC1/APC^{min}小鼠, 子代小鼠自发形成的肠道除肿瘤体积、数量以及细胞的侵袭表型均较母代显著增加, 更重要的是, 两种肿瘤干细胞标志——Nanog和Oct4的表达水平也明显上调。MACC1是否通过转录调控Nanog、Oct4抑或其他肿瘤干细胞标志, 参与肿瘤干细胞特性的维持, 相信这个问题不久后即能获得答案。

除去行使转录调控功能, MACC1自身表达也受到其他转录因子的调控。Juneja等^[34]不久前鉴定MACC1的启动子核心区域位于-426-(-18) bp之间, 该区域包含了AP-1, Sp1和C/EBP等几个转录结合位点。进一步运用点突变和RNAi技术证实AP-1, Sp1和C/EBP等均可转录调控MACC1的表达。

2.4 MACC1与miRNA MiRNAs是一类细胞内源性的非编码微小RNA, 大约由21-25个核苷酸组成, 在人体组织中广泛表达。作为机体内固有的一种表观遗传性调控机制, microRNA通过与编码基因3'UTR区的结合, 诱导靶基因mRNA的降解或者阻遏mRNA的翻译过程, 从而负性调节靶基因的表达, 参与多种细胞进程的调控^[35-38]。依据靶基因对肿瘤起促进或抑制作用, 可将调控其表达的miRNAs大致归为抑制或促进肿瘤两个方面^[39,40]。目前已经证实参与调控MACC1表达的miRNAs或与之相关的miRNAs包括miR-143、miR-218、miR-200a、miR-338-3p以及miR-433^[41-45]。miR-143、miR-433、miR-218、miR-200a和miR-338-3p分别在结直肠癌、肝癌和胃癌中靶向抑制MACC1的表达, 诱导肿瘤细胞凋亡, 削弱其增殖、侵袭和EMT等恶性表型。值得注意的是, miR-218在结直肠癌中的表达低下与其编码序列所在的SLIT2基因受启动子甲基化沉默有关^[42]。miR-1虽然不直接阻遏MACC1的表达, 但可靶向抑制MET的表达水平^[44]。因此, 结直肠癌组织中miR-1的表达沉默和MACC1的高表达成为促进HGF-MET信号活性的重要因素。事实上, 上述五种miRNA在相关肿瘤组织中的表达均与MACC1呈负相关, 即处于表达

低下或沉默的状态, 亦从另一个方面体现了其抑癌性miRNA的特点。最新一项研究^[46]发现内源性的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)XIST能够竞争性地阻碍抑癌性miR-497与其靶基因MACC1的结合, 成为MACC1在胃癌中异常高表达的原因之一。该研究首次提出了lncRNA对MACC1的调控作用, 也再次说明来自于非编码RNA的表观遗传学调控是MACC1行使促肿瘤相关作用的重要机制。

理论上, 具有转录因子特性的MACC1除了调控编码基因的表达, 也能够转录调控非编码基因如miRNA的表达。但相关研究成果尚未有报道。

2.5 MACC1与SNP 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。他是人类可遗传的变异中最常见的一种。SNP作为人类基因组计划走向应用的重要步骤, 为疾病高危群体的发现、疾病相关基因的鉴定、药物的设计和测试以及生物学的基础研究等提供了强有力的工具。目前, 在人类MACC1基因中一些单核苷酸多态性位点相继被发现, 其中的16个单核苷酸位点位于编码区, 而这些单核苷酸多态性大多数发生在弱保守区域^[3]。Lang等^[47]研究发现MACC1基因rs1990172位点G/G和T/G基因型的结直肠癌患者总生存期显著缩短(HR = 1.38, $P = 0.023$), 在校正了年龄、UICC分期等可变因素后结果依然如此(HR = 1.49, $P = 0.007$)。同样, 具有rs1990172位点G/G和T/G基因型的乳腺癌患者无病生存期(HR = 2.26, $P = 0.004$)和总生存期(HR = 3.13, $P = 0.001$)均显著缩短, 病情进展和死亡的风险显著升高^[48]。此外, 存在rs1990172和rs975263位点SNP的肝癌患者, 其接受肝移植后出现肿瘤复发的危险性显著升高(HR = 2.27, $P = 0.001$; HR = 2.16, $P = 0.001$)^[49]。有上述研究结果提示, MACC1基因的SNP可作为预测病情进展和判断预后转归的标记发挥作用。

3 小结和展望

MACC1最初在结直肠癌中被鉴定具有促肿瘤生长和转移的能力, 随后这一结论在胃癌、肝癌、食管癌等消化系肿瘤, 以及非小细胞肺癌、乳腺癌、神经胶质瘤等消化道外肿瘤中

陆续被证实. MACC1的表达水平与多种肿瘤的转移进展、生存时间呈负相关, 且有作为独立预测因子的潜力. 以MACC1为核心的肿瘤调控网络是目前相关研究的热点. 随着各项研究的展开, 目前认为MACC1通过转录调控维持HGF-MET、WNT/ β -catenin等肿瘤相关信号途径的激活, 参与调控肿瘤生长、EMT、肿瘤血管生成等恶性行为, 促进肿瘤进展和转移. 而其在肿瘤中的异常表达则受非编码RNA、单核苷酸多态性等调控方式影响. 鉴于上述研究成果, MACC1有望成为抗肿瘤治疗的重要靶点. 尽管目前以RNA干扰为主的靶向MACC1治疗尚未取得进展, 但由于MACC1多样性的调控与被调控网络, 仍然能够通过间接方式降低MACC1的促癌作用. 例如靶向HGF-MET信号途径的生物性抗体和化学抑制剂已经陆续进入临床试验阶段^[50,51]. 基于此, 未来对以MACC1为中心的肿瘤调控网络继续深入研究, 将不断为抗肿瘤治疗提供新思路, 具有重要临床意义.

4 参考文献

- Stein U, Walther W, Arlt F, Schwabe H, Smith J, Fichtner I, Birchmeier W, Schlag PM. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis. *Nat Med* 2009; 15: 59-67 [PMID: 19098908 DOI: 10.1038/nm.1889]
- Wang Z, Li Z, Wu C, Wang Y, Xia Y, Chen L, Zhu Q, Chen Y. MACC1 overexpression predicts a poor prognosis for non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 790 [PMID: 24310811 DOI: 10.1007/s12032-013-0790-6]
- Ge SH, Wu XJ, Wang XH, Xing XF, Zhang LH, Zhu YB, Du H, Dong B, Hu Y, Ji JF. Overexpression of Metastasis-associated in Colon Cancer-1 (MACC1) Associates with Better Prognosis of Gastric Cancer Patients. *Chin J Cancer Res* 2011; 23: 153-159 [PMID: 23483020 DOI: 10.1007/s11670-011-0153-9]
- 张瑞涛, 任芳, 史惠蓉. 不同期别卵巢上皮性癌组织中结肠癌转移相关基因1表达. *中国医学科学院学报* 2014; 36: 47-51
- Zhu M, Xu Y, Mao X, Gao Y, Shao L, Yan F. Overexpression of metastasis-associated in colon cancer-1 associated with poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 749-753 [PMID: 23737034 DOI: 10.1007/s12253-013-9638-9]
- Arlt F, Stein U. Colon cancer metastasis: MACC1 and Met as metastatic pacemakers. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 2356-2359 [PMID: 19666136 DOI: 10.1016/j.biocel.2009.08.001]
- Wu ZZ, Chen LS, Zhou R, Bin JP, Liao YL, Liao WJ. Metastasis-associated in colon cancer-1 in gastric cancer: Beyond metastasis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6629-6637 [PMID: 27547006 DOI: 10.3748/wjg.v22.i29.6629]
- Stein U, Dahlmann M, Walther W. MACC1 - more than metastasis? Facts and predictions about a novel gene. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88: 11-18 [PMID: 19787327 DOI: 10.1007/s00109-009-0537-1]
- Stein U, Smith J, Walther W, Arlt F. MACC1 controls Met: what a difference an Sp1 site makes. *Cell Cycle* 2009; 8: 2467-2469 [PMID: 19556890 DOI: 10.4161/cc.8.15.9018]
- Huang N, Wu Z, Lin L, Zhou M, Wang L, Ma H, Xia J, Bin J, Liao Y, Liao W. MiR-338-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by targeting ZEB2 and MACC1/Met/Akt signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 15222-15234 [PMID: 25945841 DOI: 10.18632/oncotarget.3835]
- Ma J, Ma J, Meng Q, Zhao ZS, Xu WJ. Prognostic value and clinical pathology of MACC-1 and c-MET expression in gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 821-832 [PMID: 23812675 DOI: 10.1007/s12253-013-9650-0]
- Guo T, Yang J, Yao J, Zhang Y, Da M, Duan Y. Expression of MACC1 and c-Met in human gastric cancer and its clinical significance. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 121 [PMID: 24325214 DOI: 10.1186/1475-2867-13-121]
- Yao Y, Dou C, Lu Z, Zheng X, Liu Q. MACC1 suppresses cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting the HGF/c-MET/AKT pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 983-996 [PMID: 25660117 DOI: 10.1159/000369754]
- Li H, Zhang H, Zhao S, Shi Y, Yao J, Zhang Y, Guo H, Liu X. Overexpression of MACC1 and the association with hepatocyte growth factor/c-Met in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2015; 9: 1989-1996 [PMID: 26137000 DOI: 10.3892/ol.2015.2984]
- 张瑞涛, 史惠蓉, 黄好亮, 陈志敏, 刘惠娜, 苑中甫. MACC1、HGF和C-met蛋白在卵巢上皮性癌中的表达及其意义. *南方医科大学学报* 2011; 31: 1551-1555
- Sheng XJ, Li Z, Sun M, Wang ZH, Zhou DM, Li JQ, Zhao Q, Sun XF, Liu QC. MACC1 induces metastasis in ovarian carcinoma by upregulating hepatocyte growth factor receptor c-MET. *Oncol Lett* 2014; 8: 891-897 [PMID: 25009663 DOI: 10.3892/ol.2014.2184]
- Huang Y, Zhang H, Cai J, Fang L, Wu J, Ye C, Zhu X, Li M. Overexpression of MACC1 and Its significance in human Breast Cancer Progression. *Cell Biosci* 2013; 3: 16 [PMID: 23497677 DOI: 10.1186/2045-3701-3-16]
- Sueta A, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Hayashi M, Takeshita T, Yamamoto S, Omoto Y, Iwase H. Differential role of MACC1 expression and its regulation of the HGF/c-Met pathway between breast and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2015; 46: 2143-2153 [PMID: 25738887 DOI: 10.3892/ijo.2015.2907]
- Zhen T, Dai S, Li H, Yang Y, Kang L, Shi H, Zhang F, Yang D, Cai S, He Y, Liang Y, Han A. MACC1 promotes carcinogenesis of colorectal cancer via β -catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2014; 5: 3756-3769 [PMID: 25003996 DOI: 10.18632/oncotarget.1993]
- Meng F, Li H, Shi H, Yang Q, Zhang F, Yang Y, Kang L, Zhen T, Dai S, Dong Y, Han A. MACC1

应用要点

本文对近期MACC1调控肿瘤进展转移的分子机制的研究进展进行了阶段性地阐述和总结, 将一个以MACC1为中心构成的分子调控网络呈现于读者. 对未来MACC1的深入研究有一定指导意义.

■ 名词解释

转录因子是一群能与基因5'端上游特定序列专一性结合, 从而保证目的基因以特定的强度在特定的时间与空间表达的蛋白质分子。

- down-regulation inhibits proliferation and tumorigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through Akt/ β -catenin signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e60821 [PMID: 23573286 DOI: 10.1371/journal.pone.0060821]
- 21 Wang G, Kang MX, Lu WJ, Chen Y, Zhang B, Wu YL. MACC1: A potential molecule associated with pancreatic cancer metastasis and chemoresistance. *Oncol Lett* 2012; 4: 783-791 [PMID: 23205101 DOI: 10.3892/ol.2012.784]
- 22 Stein U, Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Schlag PM. Circulating MACC1 transcripts in colorectal cancer patient plasma predict metastasis and prognosis. *PLoS One* 2012; 7: e49249 [PMID: 23166620 DOI: 10.1371/journal.pone.0049249]
- 23 Burock S, Herrmann P, Wendler I, Niederstrasser M, Wernecke KD, Stein U. Circulating Metastasis Associated in Colon Cancer 1 transcripts in gastric cancer patient plasma as diagnostic and prognostic biomarker. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 333-341 [PMID: 25574109 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.333]
- 24 Yang YP, Qu JH, Chang XJ, Lu YY, Bai WL, Dong Z, Wang H, An LJ, Xu ZX, Wang CP, Zeng Z, Hu KQ. High intratumoral metastasis-associated in colon cancer-1 expression predicts poor outcomes of cryoablation therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Transl Med* 2013; 11: 41 [PMID: 23414367 DOI: 10.1186/1479-5876-11-41]
- 25 Montorsi L, Guizzetti F, Alecci C, Caporali A, Martello A, Atene CG, Parenti S, Pizzini S, Zanolletto P, Bortoluzzi S, Ferrari S, Grande A, Zanolletto-Marani T. Loss of ZFP36 expression in colorectal cancer correlates to wnt/ β -catenin activity and enhances epithelial-to-mesenchymal transition through upregulation of ZEB1, SOX9 and MACC1. *Oncotarget* 2016; 7: 59144-59157 [PMID: 27463018 DOI: 10.18632/oncotarget.10828]
- 26 Wang L, Wu Y, Lin L, Liu P, Huang H, Liao W, Zheng D, Zuo Q, Sun L, Huang N, Shi M, Liao Y, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulation predicts a poor prognosis of gastric cancer, and promotes tumor cell proliferation and invasion. *Int J Cancer* 2013; 133: 1419-1430 [PMID: 23457029 DOI: 10.1002/ijc.28140]
- 27 Ding Y, Li X, Hong D, Jiang L, He Y, Fang H. Silence of MACC1 decreases cell migration and invasion in human malignant melanoma through inhibiting the EMT. *Biosci Trends* 2016; 10: 258-264 [PMID: 27488539 DOI: 10.5582/bst.2016.01091]
- 28 Yang T, He W, Cui F, Xia J, Zhou R, Wu Z, Zhao Y, Shi M. MACC1 mediates acetylcholine-induced invasion and migration by human gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 18085-18094 [PMID: 26919111 DOI: 10.18632/oncotarget.7634]
- 29 Sun L, Duan J, Jiang Y, Wang L, Huang N, Lin L, Liao Y, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulates vascular endothelial growth factor-C/D to promote lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2015; 357: 242-253 [PMID: 25444928 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.035]
- 30 Hendrix MJ, Seftor EA, Hess AR, Seftor RE. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 411-421 [PMID: 12778131 DOI: 10.1038/nrc1092]
- 31 Wang L, Lin L, Chen X, Sun L, Liao Y, Huang N, Liao W. Metastasis-associated in colon cancer-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer by upregulating TWIST1/2. *Oncotarget* 2015; 6: 11492-11506 [PMID: 25895023]
- 32 Schmid F, Wang Q, Huska MR, Andrade-Navarro MA, Lemm M, Fichtner I, Dahlmann M, Kobelt D, Walther W, Smith J, Schlag PM, Stein U. SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival. *Oncogene* 2016; 35: 5942-5952 [PMID: 26686083 DOI: 10.1038/onc.2015.451]
- 33 Lemos C, Hardt MS, Juneja M, Voss C, Förster S, Jerchow B, Haider W, Bläker H, Stein U. MACC1 Induces Tumor Progression in Transgenic Mice and Colorectal Cancer Patients via Increased Pluripotency Markers Nanog and Oct4. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2812-2824 [PMID: 26758557 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1425]
- 34 Juneja M, Ilm K, Schlag PM, Stein U. Promoter identification and transcriptional regulation of the metastasis gene MACC1 in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2013; 7: 929-943 [PMID: 23800415 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.05.003]
- 35 Filipowicz W. RNAi: the nuts and bolts of the RISC machine. *Cell* 2005; 122: 17-20 [PMID: 16009129 DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.023]
- 36 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042 DOI: 10.1038/nature02871]
- 37 Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228-234 [PMID: 19255566 DOI: 10.1038/ncb0309-228]
- 38 Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279 DOI: 10.1038/nrc1840]
- 39 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
- 40 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
- 41 Zhang Y, Wang Z, Chen M, Peng L, Wang X, Ma Q, Ma F, Jiang B. MicroRNA-143 targets MACC1 to inhibit cell invasion and migration in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2012; 11: 23 [PMID: 22533346 DOI: 10.1186/1476-4598-11-23]
- 42 Ilm K, Fuchs S, Mudduluru G, Stein U. MACC1 is post-transcriptionally regulated by miR-218 in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 53443-53458 [PMID: 27462788 DOI: 10.18632/oncotarget.10803]
- 43 Feng J, Wang J, Chen M, Chen G, Wu Z, Ying L, Zhuo Q, Zhang J, Wang W. miR-200a suppresses cell growth and migration by targeting MACC1 and predicts prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2015; 33: 713-720 [PMID: 25482402 DOI: 10.3892/or.2014.3642]
- 44 Migliore C, Martin V, Leoni VP, Restivo A, Atzori

- L, Petrelli A, Isella C, Zorcolo L, Sarotto I, Casula G, Comoglio PM, Columbano A, Giordano S. MiR-1 downregulation cooperates with MACC1 in promoting MET overexpression in human colon cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 737-747 [PMID: 22179665 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1699]
- 45 Li J, Mao X, Wang X, Miao G, Li J. miR-433 reduces cell viability and promotes cell apoptosis by regulating MACC1 in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 81-88 [PMID: 28123526 DOI: 10.3892/ol.2016.5445]
- 46 Ma L, Zhou Y, Luo X, Gao H, Deng X, Jiang Y. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and invasion through regulating miR-497/MACC1 axis in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 4125-4135 [PMID: 27911852 DOI: 10.18632/oncotarget.13670]
- 47 Lang AH, Geller-Rhomberg S, Winder T, Stark N, Gasser K, Hartmann B, Kohler B, Grizelj I, Drexel H, Muendlein A. A common variant of the MACC1 gene is significantly associated with overall survival in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2012; 12: 20 [PMID: 22251819 DOI: 10.1186/1471-2407-12-20]
- 48 Muendlein A, Hubalek M, Geller-Rhomberg S, Gasser K, Winder T, Drexel H, Decker T, Mueller-Holzner E, Chamson M, Marth C, Lang AH. Significant survival impact of MACC1 polymorphisms in HER2 positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2134-2141 [PMID: 24910416 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.007]
- 49 Zheng Z, Gao S, Yang Z, Xie H, Zhang C, Lin B, Wu L, Zheng S, Zhou L. Single nucleotide polymorphisms in the metastasis-associated in colon cancer-1 gene predict the recurrence of hepatocellular carcinoma after transplantation. *Int J Med Sci* 2014; 11: 142-150 [PMID: 24465159 DOI: 10.7150/ijms.7142]
- 50 Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocchi S, Phan S, Shames DS, Smith D, Yu W, Paton VE, Mok T. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung. *J Clin Oncol* 2017; 35: 412-420 [PMID: 27937096 DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2160]
- 51 Hirsch FR, Govindan R, Zvirbulis Z, Braiteh F, Rittmeyer A, Belda-Iniesta C, Isla D, Cosgriff T, Boyer M, Ueda M, Phan S, Gandara DR. Efficacy and Safety Results From a Phase II, Placebo-Controlled Study of Onartuzumab Plus First-Line Platinum-Doublet Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 43-49 [PMID: 27461773 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.05.011]

同行评价

作者从MACC1调控肿瘤相关信号通路活化、调控上皮-间质转化和血管生成、调控靶基因转录以及MACC1的SNP等方面对MACC1的促肿瘤侵袭转移调控机制做了相对全面的综述。文章思路清晰, 语言表达通顺, 逻辑性较强, 有助于读者更好地了解有关研究进展。

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; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷

背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见恶性肿瘤之一, 早期诊断可有效提高治疗效果和患者生存率, 改善预后。而目前应用广泛的影像学检查和肠镜因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 而肿瘤标志物检测具有简便、快速、无创等优点。

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 天津医科大学基础医学院天津市 300070

张雷, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科 天津市 300060

王敏, 本科在读, 主要从事结直肠癌、肿瘤标志物方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒设计; 文献收集由崔博豪与孙舒雅完成; 综述写作由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒完成; 王敏负责修改; 张雷负责审核。

通讯作者: 张雷, 副主任医师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科。
tmuchzl@163.com
电话: 0472-4357307

收稿日期: 2017-01-14
修回日期: 2017-02-16
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Published online: 2017-04-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors worldwide and the fourth most common cancer in China. In recent years the incidence of CRC is still on the rise. It is of great significance to carry out effective screening for CRC with regard to improving prognosis and reducing mortality. Among many screening methods currently available, the detection of tumor markers in feces and serum is easy to operate, inexpensive, and noninvasive, thus becoming the focus of research. In view of the great significance of tumor marker detection for CRC screening, this article discusses the value of four protein tumor markers in CRC screening, with an aim to provide a theoretical basis for their clinical use.

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

Key Words: Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1; Transferrin; M2 pyruvate kinase; Colorectal cancer; Screening

Wang M, Cui BH, Sun SY, Yang S, Zhang L. Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.996>

Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, Lei Zhang

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Lei Zhang, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Lei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Huanhuxi Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. tmuchzl@163.com

Received: 2017-01-14
Revised: 2017-02-16
Accepted: 2017-03-13

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院; 鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心; 南通大学附属医院外科综合实验室; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 占我国恶性肿瘤的第4位, 且

近年来发病率仍有不断上升的趋势. 开展有效的结CRC筛查工作能改善预后, 显著降低患者的死亡率, 具有重大意义. 在众多筛查方式中, 粪便与血清中的肿瘤标志物检测技术操作简单, 患者痛苦小, 费用低, 成为研究关注的热点. 鉴于肿瘤标志物检测对CRC筛查的重要意义, 本文对四种主要蛋白质类肿瘤标志物在CRC筛查中的研究现状作一文献综述, 以期临床提供理论依据.

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

关键词: 金属蛋白酶1组织抑制剂; 转铁蛋白; M2型丙酮酸激酶; 结直肠癌; 筛查

核心提要: 结直肠癌筛查具有重要意义, 肿瘤标志物检测具有无创等优点成为研究热点, 癌胚抗原和转铁蛋白在联合筛查中意义较大, 金属蛋白酶1组织抑制剂和M2型丙酮酸激酶兼具高灵敏度和高特异度, 与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著, 有望应用于临床.

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷. 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.996>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 2010年中国市县登记CRC发病率50/10万, 死亡率20/10万^[1], 且发病率逐年上升^[2]. 定期筛查可以及早发现病变早期治疗, 对降低CRC死亡率有重要意义. 而目前应用广泛的影像学检查因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 诊断CRC的“金标准”肠镜为患者带来的痛苦亦亟待解决^[3], 而肿瘤标志物检测具有简便、快速、无创等优点成为研究热点. DNA^[4]、信使RNA(messenger RNA, mRNA)、微小RNA^[5]、蛋白质^[6]、糖蛋白抗原724、金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、血清肿瘤相关物质^[7,8]、胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin like growth factor binding protein 2, IGFBP2)、Dickkopf-3等^[9], 但以癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA), TIMP-1为代

表, 而转铁蛋白(transferrin, TF)和M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)则常与粪便潜血试验联合检测. 针对DNA及mRNA检测应用于CRC筛查的综述较多, 极少文章单独对蛋白质类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探讨. 鉴于蛋白质是功能单位, 致癌因素可能直接作用于蛋白质本身, 检测蛋白费用较低等情况, 本文即对近年关于以上蛋白质类标志物的研究现状展开综述.

1 血清肿瘤标志物

癌细胞不论在原发部位还是转移部位都会分泌一些特异的肿瘤蛋白质或糖蛋白进入外周血^[10], 并且血清肿瘤标志物的浓度与患者的预后结果有强烈的相关性^[11]. 此类方法兼有易获取、非侵袭性等优点.

1.1 CEA CEA又称癌胚抗原, 是一种高度糖基化的细胞表面糖蛋白, 出生后在人体中的浓度极低, 但在CRC的分化过程中起重要的标志作用, 临床上主要用于CRC患者预后的判断以及复发和转移的监测. 大量研究^[12-15]表明, CEA的表达水平和CRC有明显相关性, 因而很多研究^[16]关注CEA在CRC的早期诊断中的作用. Liu等^[17]的研究结果显示CEA在87%的健康人血清中检测结果为阴性, 阳性结果的浓度亦都很低, 而在CRC患者中显著升高($P < 0.0001$). 虽然新的研究结果显示血清CEA检测CRC的阳性率高于80%^[18], 但CEA的浓度随CRC的分期升高而升高, 因而当用于早期CRC筛查中敏感性不高^[19]. Thomas等^[20]的研究表明虽然CEA在潜伏期CRC个体中的比例明显升高, 但仍不可单独作为筛选工具. 虽然CEA单独用于CRC筛查时效果不理想, 但很多研究都将其作为联合筛查的一部分^[21].

1.2 TIMP-1 已经证实TIMP-1与肿瘤的侵袭和转移相关, 其机制可能是由于TIMP1与基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)的失衡造成细胞外基质的快速降解^[22]. Holten-Andersen等^[23]报告了TIMP-1和CRC患者的分期相关, 随后又发现了TIMP-1用于区分CRC患者和健康个体时灵敏度达63%、特异度为98%, 区分早期结肠癌患者(Duke分期A和B)时灵敏度为56%, 特异度为98%^[24]. 我国学者梁彬等得到了相似的发现^[25]. Waas等^[26]以结直肠患者和健康个体为研究对象, 分别检测血清中

■ 研究前沿

各种蛋白类肿瘤标志物及其相互组合后的效果正在被研究, 尤以M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)为热点, 未来亟待解决的一个问题就是需要更多研究证据证明某些蛋白类肿瘤标志物在CRC筛查中的作用, 以及需要进行更多无症状人群实验为临床应用提供可能.

■ 相关报道

《血液蛋白生物标志物组合检测结直肠癌》一文中“采用Logistic回归分析, 作者确定了一组三个标志物, 应用于结直肠癌组与对照组显示出了73%的灵敏度与95%的特异度. 该组标志物包括胰岛素样生长因子结合蛋白2、Dickkopf 3、丙酮酸激酶M2.”该报道提供了一种包括M2-PK在内的联合其他标志物的筛查方案.

TIMP-1和MMP2的浓度, MMP2以70%灵敏度和95%的特异度显示出了用于CRC筛查的潜力. 联合TIMP-1和MMP2可将灵敏度提高到84%, 然而实验样本较少. 随后Niewiarowska等^[27]虽证实了上述结论, 但也存在样本量较少的局限性. 为了明确TIMP-1用于CRC早期诊断是否有效, Nielsen等^[28]于2011年进行了前瞻性研究, 试验纳入了4509例有CRC症状的个体, 先检测血清中TIMP-1和CEA的浓度后进行结肠镜检查, 多元分析显示TIMP-1和CEA均为诊断CRC独立且有意义的检测指标(TIMP-1, OR = 1.8, 95%CI: 1.4-2.2), 并且敏感性高于CEA. Christensen等^[29]加入无症状人群做了前瞻性试验得到相似结果. 一般认为TIMP-1在CRC筛查的效果不及粪便潜血实验, 但与粪便潜血试验联合检测时显示出更大的价值^[30]. 虽然大部分研究^[24-28]表明TIMP-1具有较高的灵敏度和特异度, 但是也有研究表明用于筛查时效果并不理想, 鉴于检测血清无创方便的优越性, 更多关于TIMP-1的研究需要开展.

一般而言, 大多数实验均抽取小量静脉血, 经过冰箱保存后采用免疫标记法进行检测及定量分析, 其中又以酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)为主, 再根据相关物质增加一些方法, 比如, Waas等^[26]的试验, 明胶酶谱法用于测定明胶酶MMP-2及基质金属蛋白酶9蛋白水解活性, 而ELISA用于测定免疫反应性以得到相关数据. 最近也有学者使用分离血浆并在-20℃罗氏E601化学发光法检测^[11], 比酶联免疫吸附灵敏度高, 特异性强^[31-33]. 随着方法学的进展, 标志物检测会更灵敏, 更有望用于临床.

2 粪便肿瘤标志物

由于CRC和消化道的特殊关系, 利用细胞试验和免疫学方法可以从粪便中检测到肿瘤标志物, 与传统结肠镜筛查方式相比, 对患者造成的创伤及心理压力更小, 显示出优越性.

2.1 TF TF是一种由肝脏分泌的铁转运蛋白. 应用TF检测常取患者的粪便化验, 在肠道中比血红蛋白更稳定, 因而比粪便潜血试验检测率更佳. 2012年的一项对CRC高患病风险人群展开的研究^[34]显示其敏感性为92%, 特异性为72%. Thorsen等^[35]将患有CRC、结直肠癌、非瘤大肠疾病和健康个体的血清组成病例对照样本

集, 从74种不同生物标志物筛选适用于临床的标志物, 最终选出了5种包括转铁蛋白受体在内的标志物, 但是以上研究仅针对了有症状患者, 对无症状患者是否有效尚需后期研究. 近年来, 研究人员更多地把研究方向转向TF和粪便潜血的联合筛查上. Takashima等^[36]对1232位受试者用粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test, FIT)检查血红蛋白和转铁蛋白, 粪便标本预处理后, FIT指免疫学胶态金凝集法, 被胶态金标记的TF抗体与粪便中TF反应, 抗原抗体结合使得胶态金凝集显色, 显色程度表示了粪便中TF的含量. 结果发现额外的TF检测可以改善FIT不可避免的假阳性结果, 提高其特异度. 我国学者收集1943例无症状人群的粪便标本, 均进行TF和免疫化学粪便潜血试验(immunochemical fecal occult blood tests, iFOBT)检测, 若有任何一项阳性即做肠镜, 结果发现与单独使用iFOBT相比, TF联合iFOBT检测明显提高了CRC和进展期腺瘤(2.6% vs 1.6%, $P = 0.034$)^[37]. 近年, 值得注意的是, 与其他以CRC患者作为研究对象的研究相比, 后三项研究是以无症状受试者作为研究对象, 因此该研究有重要的意义, 可更真实地预测出TF应用于大规模的人口筛查中的情况.

2.2 M2-PK 肿瘤细胞比正常细胞摄取更多糖, 且糖酵解过程更活跃, 丙酮酸激酶参与了糖酵解途径, 而M2-PK为丙酮酸激酶的同工酶, 科学家发现在肿瘤细胞中会表达特异的M2-PK, 这是其用于CRC筛查的机制^[38]. 以M2-PK作为肿瘤标志物的研究比较成熟. 一直以来人们使用粪便潜血试验(guaiac-based fecal occult blood tests, gFOBT)来筛查消化系肿瘤, 然而gFOBT会受多种食物药物的影响使准确率不高, 改进的iFOBT是检测粪便中人类特异血红蛋白抗体, 但是会因为胃肠道炎症、溃疡而导致假阳性. M2-PK能以高的灵敏度和特异度检测到出血或非出血的肿瘤, 弥补了临床检查中iFOBT的不足^[39]. 大部分研究^[39]表明M2-PK用于CRC筛查可达80%的灵敏度. Sithambaram等^[40]的研究表明M2-PK快速检测用于CRC筛查时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 整体准确率都可达90%以上, 受到广泛关注. Kim等^[41]发现粪便中免疫层析粪便M2型丙酮酸激酶(immunochromatographic M2 pyruvate kinase test, iM2-PK)用于CRC筛查时敏感度为92.8%,

优于iFOBT (47.5%, $P<0.0001$)。最新研究^[42]确认了iM2-PK可作为粪便潜血试验(fecal occult blood tests, FOBT)的替代筛查方式。在粪便肿瘤M2型丙酮酸激酶检测对CRC诊断价值的Meta分析中, 8个研究的汇总灵敏度为79%, 特异度为80%, 准确度为0.85, 结果提示粪便M2-PK对CRC的诊断特异性相对较高, 准确性高, 该非侵入性检测方法可作为CRC诊断的一种辅助方法^[43], 另一个对14个研究共包含1990位研究对象的Meta分析得到了相似的结果^[44]。为了明确M2-PK用于无症状人群筛查CRC是否有效, Caviglia等^[45]做了相关研究, 但由于样本数量过小没有得到让人信服的结果。有人认为当M2-PK应用于iFOBT阳性个体的二次筛查时可以显著降低假阳性率, 减少不必要的结肠镜检查^[19,45-47]。

由于CRC的异质性, 单一肿瘤标志物检测可能无法达到满意效果, 最新研究尝试进行肿瘤标志物的联合检测, 结果发现包括M2-PK在内的一组肿瘤标志物(M2-PK, IGFBP2, Dickkopf-3)在确诊CRC时具有73%的灵敏度和95%的特异度, 并能在不同的TNM分期以相似的敏感度区分试验组和对照组, 更重要的是, 在早期确诊CRC方面比粪便潜血实验更优越(例如I、II期灵敏度为57%和76%, 特异度为95%)^[9]。我国学者的试验表明联合M2-PK, FOBT, CEA可提高CRC筛查的敏感度^[48]也有学者推荐使用M2-PK, iFOBT, 和粪便钙卫蛋白联合检测^[49]。M2-PK的检测一般有两种, ELISA和免疫层析法。ELISA取新鲜粪便置于-20℃冰箱保存后进行酶联免疫吸附测定, 免疫层析法无需处理粪便标本, 可直接检测。韩国科学家使用免疫层析的方法(标本为新鲜粪便, 不用预处理)检测粪便中M2-PK的浓度, 使得检测时间和粪便潜血试验相近, 而花费是潜血试验的一半, 解决了M2-PK用于筛查的限制。更重要的是检测敏感度是粪便潜血试验的两倍, 且特异性83%仅比一篇文献报道的潜血试验特异度低^[41]。虽然但仍需大规模研究来验证M2-PK对无症状人群的实际筛出功效^[50], 但大部分的研究和Meta分析均显示M2-PK敏感性极高为理想的标志物, 有望大规模用于临床实践。

3 结论

大部分研究表明TIMP-1和M2-PK兼具高灵敏

度和高特异度, 但与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著。肿瘤标志物虽以诸多优势得到了广泛关注, 然而距大规模应用于CRC筛查仍需大量以无症状人群为研究对象的试验。在未来, 肿瘤标志物可能与目前的筛查手段连用去降低假阳性率或避免漏诊, 也可能用于初筛后阳性结果的二次筛查以减少有创检查的侵入。

4 参考文献

- 1 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Ghanouni A, Plumb A, Hewitson P, Nickerson C, Rees CJ, von Wagner C. Patients' experience of colonoscopy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2016; 48: 232-240 [PMID: 26841268 DOI: 10.1055/s-0042-100613]
- 4 Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1712-1728 [PMID: 25004920 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0412]
- 5 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
- 6 Meng W, Zhu HH, Xu ZF, Cai SR, Dong Q, Pan QR, Zheng S, Zhang SZ. Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 145-151 [PMID: 22737276 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i6.145]
- 7 李培龙, 张欣, 张义, 王洪春, 王延磊, 杨咏梅, 杜鲁涛, 王丽丽, 李娟, 王传新. 博新血清肿瘤相关物质(BXTM)检测在结直肠癌诊断中的价值. 临床检验杂志 2014; 32: 126-129
- 8 邹雄, 张晓时, 孙玲, 王洪春, 纪志鹏. 血清肿瘤相关物质(BXTM)检测用于肿瘤辅助早期诊断的价值. 医学检验与临床 2004; 15: 4-6
- 9 Fung KY, Tabor B, Buckley MJ, Priebe IK, Purins L, Pompeia C, Brierley GV, Lockett T, Gibbs P, Tie J, McMurrick P, Moore J, Ruszkiewicz A, Nice E, Adams TE, Burgess A, Cosgrove LJ. Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0120425 [PMID: 25793510 DOI: 10.1371/journal.pone.0120425]
- 10 Wang JY, Wu CH, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Huang SY, Lin SR. Molecular detection of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with colorectal cancer using RT-PCR: significance of the prediction of postoperative metastasis. *World J Surg* 2006; 30: 1007-1013 [PMID: 16736329 DOI: 10.1007/s00268-005-0485-z]

■创新盘点

本文单独针对蛋白类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探究, 而其他同类文章大部分针对DNA、mRNA等其他筛查标志物。

■应用要点

癌胚抗原作为广谱蛋白质标志物, 在任一联合检测中均有重要作用; 金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)常与粪便潜血联合进行早期筛查; 转铁蛋白、M2-PK与粪便潜血联合检测可改善粪便潜血的假阳性率, 且此研究可作用于无症状受试者, 可考虑其在大规模的人口筛查中的作用。

- 11 Wang RF, Song BR, Peng JJ, Cai GX, Liu FQ, Wang MH, Cai SJ, Ye X. The Prognostic Value of Preoperative Serum CEA and CA19-9 Values in Stage I-III Colorectal Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 994-999 [PMID: 26158155]
- 12 Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, Mehmedovic A. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013; 67: 397-401 [PMID: 25568506 DOI: 10.5455/medarch.2013.67.397-401]
- 13 Raeisossadati R, Farshchian M, Ganji A, Tavassoli A, Velayati A, Dadkhah E, Chavoshi S, Mehrabi Bahar M, Memar B, Rajabi Mashhadi MT, Naseh H, Forghanifard MM, Moghbeli M, Moaven O, Abbaszadegan MR. Quantitative analysis of TEM-8 and CEA tumor markers indicating free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1265-1270 [PMID: 21573768 DOI: 10.1007/s00384-011-1230-8]
- 14 Rahman MR, Sheikh SH, Lima JJ, Islam MR, Faisal M, Islam MS, Faruk MO, Jalal MT. Correlation of the Serum Level of Carcinoembryonic Antigen and Prolactin with Different Stages of Colorectal Carcinoma According to Dukes' Staging. *Mymensingh Med J* 2016; 25: 61-65 [PMID: 26931251]
- 15 Wang W, Li Y, Zhang X, Jing J, Zhao X, Wang Y, Han C. Evaluating the significance of expression of CEA mRNA and levels of CEA and its related proteins in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2014; 109: 440-444 [PMID: 24783267]
- 16 Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, Karl J. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6111-6121 [PMID: 20798228 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0119]
- 17 Liu ZP, Li LM, Liu XL, Zhang DX. Comparative Analysis of Tumor Markers and Evaluation of Their Predictive Value in Patients with Colorectal Cancer. *Onkologie* 2012; 35: 108-113 [DOI: 10.1159/000336816]
- 18 Wang YR, Yan JX, Wang LN. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 307-309 [PMID: 25693941 DOI: 10.4103/0973-1482.151538]
- 19 Fung KY, Nice E, Priebe I, Belobrajdic D, Phatak A, Purins L, Tabor B, Pompeia C, Lockett T, Adams TE, Burgess A, Cosgrove L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 888-898 [PMID: 24574763 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.888]
- 20 Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, Gunu R, Ryan A, Jacobs I, Menon U, Alderton W, Gentry-Maharaj A, Timms JF. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer* 2015; 113: 268-274 [PMID: 26035703 DOI: 10.1038/bjc.2015.202]
- 21 吕忠船, 陈红兵, 姜立新. 应用肿瘤标志物进行筛查结直肠癌的方法的建立及评价. *中国医学工程* 2013; 21: 133-133
- 22 张慧, 李平原, 韩路英. MMP-11及TIMP-1在结直肠癌组织中的表达及意义. *中国医学工程* 2014; 22: 9-10
- 23 Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, Murphy G, Christensen IJ, Stetler-Stevenson W, Brünner N. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4292-4299 [PMID: 11106246]
- 24 Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, Sørensen S, Overgaard J, Lilja H, Harris A, Murphy G, Brünner N. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 156-164 [PMID: 11801553]
- 25 梁彬, 郭政东, 李云慧. 血清中基质金属蛋白酶-9和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1在结直肠癌中的诊断价值. *广东医学* 2012; 33: 2932-2934
- 26 Waas ET, Hendriks T, Lomme RM, Wobbes T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 700-710 [PMID: 15906450]
- 27 Niewiarowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Gryko M, Cepowicz D, Famulski W, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. Diagnostic significance of TIMP-1 level in serum and its immunohistochemical expression in colorectal cancer patients. *Pol J Pathol* 2014; 65: 296-304 [PMID: 25693084]
- 28 Nielsen HJ, Brünner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, Hoyer U, Laurberg S, Stieber P, Blankenstein MA, Davis G, Dowell BL, Christensen IJ. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 60-69 [PMID: 20799911 DOI: 10.3109/00365521.2010.513060]
- 29 Christensen IJ, Brünner N, Dowell B, Davis G, Nielsen HJ, Newstead G, King D. Plasma TIMP-1 and CEA as Markers for Detection of Primary Colorectal Cancer: A Prospective Validation Study Including Symptomatic and Non-symptomatic Individuals. *Anticancer Res* 2015; 35: 4935-4941 [PMID: 26254391]
- 30 Tao S, Haug U, Kuhn K, Brenner H. Comparison and combination of blood-based inflammatory markers with faecal occult blood tests for non-invasive colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2012; 106: 1424-1430 [PMID: 22454079 DOI: 10.1038/bjc.2012.104]
- 31 王宇, 沈玉栋, 雷红涛, 刘文字, 王弘, 孙远明. 免疫分析标记技术研究进展. *食品工业科技* 2007; 28: 221-225
- 32 刘瑶, 田亚平. 免疫标记技术的现状和发展. *中华临床医师杂志: 电子版* 2013; 7: 3536-3539
- 33 张莹, 冯海, 吴秋平, 谈增, 贺加贝. 胶体金免疫层析技术的研究进展. *现代生物医学进展* 2015; 15: 2349-2351
- 34 Chen JG, Cai J, Wu HL, Xu H, Zhang YX, Chen C, Wang Q, Xu J, Yuan XL. Colorectal cancer

- screening: comparison of transferrin and immuno fecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2682-2688 [PMID: 22690078 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2682]
- 35 Thorsen SB, Lundberg M, Villablanca A, Christensen SL, Belling KC, Nielsen BS, Knowles M, Gee N, Nielsen HJ, Brünner N, Christensen IJ, Fredriksson S, Stenvang J, Assarsson E. Detection of serological biomarkers by proximity extension assay for detection of colorectal neoplasias in symptomatic individuals. *J Transl Med* 2013; 11: 253 [PMID: 24107468 DOI: 10.1186/1479-5876-11-253]
 - 36 Takashima Y, Shimada T, Yokozawa T. Clinical benefit of measuring both haemoglobin and transferrin concentrations in faeces: Demonstration during a large-scale colorectal cancer screening trial in Japan. *Diagnosis* 2015; 2: 53-59 [DOI: 10.1515/dx-2015-0011]
 - 37 金鹏, 武子涛, 李爱琴. 粪便转铁蛋白和免疫粪便隐血试验在结直肠癌筛查中效能的比较. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 858-860
 - 38 Das MR, Bag AK, Saha S, Ghosh A, Dey SK, Das P, Mandal C, Ray S, Chakrabarti S, Ray M, Jana SS. Molecular association of glucose-6-phosphate isomerase and pyruvate kinase M2 with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16: 152 [PMID: 26911935 DOI: 10.1186/s12885-016-2172-x]
 - 39 Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4004-4011 [PMID: 22912551 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4004]
 - 40 Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0131616 [PMID: 26158845 DOI: 10.1371/journal.pone.0131616]
 - 41 Kim YC, Kim JH, Cheung DY, Kim TH, Jun EJ, Oh JW, Kim CW, Chung WC, Kim BW, Kim SS, Kim JI, Park SH, Kim JK. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Faecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver* 2015; 9: 641-648 [PMID: 25473070 DOI: 10.5009/gnl13457]
 - 42 Bond AD, Burkitt MD, Sawbridge D, Corfe BM, Probert CS. Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 71-77 [PMID: 27014756 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p]
 - 43 Uppara M, Adaba F, Askari A, Clark S, Hanna G, Athanasiou T, Faiz O. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of pyruvate kinase M2 isoenzymatic assay in diagnosing colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 48 [PMID: 25888768 DOI: 10.1186/s12957-015-0446-4]
 - 44 Huang JX, Zhou Y, Wang CH, Yuan WW, Zhang ZD, Zhang XF. Tumor M2-pyruvate kinase in stool as a biomarker for diagnosis of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: C225-C228 [PMID: 25450288 DOI: 10.4103/0973-1482.145886]
 - 45 Caviglia GP, Cabianca L, Fagoonee S, Gili FM. Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. fecal M2-type pyruvate kinase. *Biochem Med (Zagreb)* 2016; 26: 114-120 [PMID: 26981025 DOI: 10.11613/BM.2016.012]
 - 46 Battaglia P, Baritono E, Remo A, Vendraminelli R, Conti A. KRAS mutations and M2PK upregulation in stool samples from individuals with positive fecal occult blood tests screened for colorectal cancer. *Tumori* 2014; 100: 122-127 [PMID: 24852854 DOI: 10.1700/1491.16391]
 - 47 Leen R, Seng-Lee C, Holleran G, O'Morain C, McNamara D. Comparison of faecal M2-PK and FIT in a population-based bowel cancer screening cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 514-518 [PMID: 24699725 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000025]
 - 48 李勇, 王俊江. 联合检测肿瘤M2-PK与CEA和FOBT对结直肠癌早期发现的意义. *华南国防医学杂志* 2011; 25: 479-482
 - 49 Rutka M, Bor R, Bálint A, Fábián A, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Faecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 2492081 [PMID: 27413251 DOI: 10.1155/2016/2492081]
 - 50 Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion* 2014; 8: 274-281 [PMID: 25034478 DOI: 10.1159/000363287]

同行评价

作者阅读了大量关于CRC筛查指标的参考文献, 尤其是TIMP-1和M2-PK两种肿瘤标志物在CRC早期筛查中的临床意义, 信息获取可靠, 作者对此方面内容有深入的了解, 发现早期、非侵袭性、高灵敏度和特异度的检测指标, 对指导临床筛查早期CRC有重要的临床意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨

张瑞杰, 蔡奕欣, 张霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁

背景资料

三切口食管癌根治术, 颈部吻合口瘘发生率较高, 防治重点在于防。

张瑞杰, 蔡奕欣, 张霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科 湖北省武汉市 430030

张瑞杰, 主治医师, 主要从事肺癌基因靶向治疗方向的研究。

作者贡献分布: 此课题由张瑞杰与付向宁设计; 蔡奕欣、张霓、付圣灵、祖育昆及付向宁是主要的手术操作者; 蔡奕欣、张霓、付圣灵及祖育昆负责术后吻合口漏的观察与处理; 论文写作由张瑞杰完成。

通讯作者: 付向宁, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科, fuxn2006@aliyun.com
电话: 027-83665211
传真: 027-83663482

收稿日期: 2016-11-07
修回日期: 2016-11-30
接受日期: 2016-12-05
在线出版日期: 2017-04-18

Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up

Rui-Jie Zhang, Yi-Xin Cai, Ni Zhang, Sheng-Ling Fu, Yu-Kun Zu, Xiang-Ning Fu

Rui-Jie Zhang, Yi-Xin Cai, Ni Zhang, Sheng-Ling Fu, Yu-Kun Zu, Xiang-Ning Fu, Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang-Ning Fu, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, China. fuxn2006@aliyun.com

Received: 2016-11-07
Revised: 2016-11-30
Accepted: 2016-12-05
Published online: 2017-04-18

Abstract AIM

To summarize our improvements to the surgical technique of esophagectomy and gastric pull-up and explore the diagnosis, treatment, and prognosis of asymptomatic anastomotic leakage following this surgical technique.

METHODS

Clinical data for 62 patients who underwent esophagectomy and gastric pull-up at Department of Thoracic Surgery, Tongji Hospital between February 2014 and January 2015 were retrospectively reviewed to analyze the diagnosis, treatment, and prognosis of asymptomatic anastomotic leakage following this surgical technique.

RESULTS

Seven (11.3%) patients developed anastomotic leakage, of whom five (8.1%) had asymptomatic anastomotic leakage and 2 had classical anastomotic leakage. The mean healing time of asymptomatic anastomotic leakage was 6.4 d, and that of classical anastomotic leakage was 14.5 d. All patients were followed for 6-12 mo, and no anastomotic stenosis was observed.

CONCLUSION

The presence of asymptomatic anastomotic leakage with faster healing time reflects the improvements of the surgical technique of esophagectomy and gastric pull-up.

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

同行评议者

陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 耿庆, 教授, 主任医师, 武汉大学人民医院胸外科; 湖北省人民医院; 伊力亚尔·夏合丁, 教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

Key Words: Asymptomatic anastomotic leakage; Esophagectomy; Gastric pull-up

Zhang RJ, Cai YX, Zhang N, Fu SL, Zu YK, Fu XN. Asymptomatic anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1002-1005 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1002.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1002>

摘要

目的

总结华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科对三切口食管癌根治术手术方法的改进以及术后无症状吻合口瘘的诊断、处理及预后。

方法

回顾华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术患者62例, 分析颈部吻合口瘘的发生、诊断、处理及预后。

结果

62例患者手术顺利, 吻合口瘘者7例(11.3%), 其中典型吻合口瘘2例(3.2%), 无症状吻合口瘘5例(8.1%)。愈合时间, 典型瘘为14.5 d, 无症状瘘为6.4 d。出院后随访半年至1年半, 均未见明显吻合口狭窄形成。

结论

颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现。

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

关键词: 无症状吻合口瘘; 食管切除术; 胃引体向上

核心提要: 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现。

张瑞杰, 蔡奕欣, 张 霓, 付圣灵, 祖育昆, 付向宁. 颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘的相关探讨. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1002-1005 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1002.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1002>

0 引言

颈部吻合口瘘是颈胸腹三切口食管癌根治术

后严重的并发症之一, 如何防治也是目前的难点之一。典型的颈部吻合口瘘多发生于术后2-8 d^[1], 一般伴有低热、血象高、颈部伤口红肿热痛、局部积气积液等症状, 行食管碘水造影检查或口服亚甲蓝溶液可予以证实。而有部分患者不伴上述临床表现, 食管碘水造影检查或口服亚甲蓝溶液亦可未见瘘形成, 我们称之为无症状吻合口瘘。相对于典型吻合口瘘, 该部分患者处理相对简单, 愈合更快, 对患者一般情况及心理状态影响较小^[2,3]。在总体瘘的比例不变或者降低的情况下, 无症状吻合口瘘比例的提高, 从侧面反映了吻合技术等围手术期处理方法与细节的提高和改进。本文总结了华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术62例患者手术方法的改进, 以及术后无症状吻合口瘘的诊断与处理, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾分析华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科2014-02/2015-01颈胸腹三切口食管癌根治术患者62例, 术前均已经行胃镜及超声胃镜明确病理诊断及局部TN分期, 其中鳞癌60例, 腺癌2例; 全身骨显像、头部CT/MRI、腹部彩超/CT未见远处转移, 心肺等评估无手术禁忌证。

1.2 方法 全麻妥后, 行双腔气管插管, 左侧卧位, 右侧开胸或胸腔镜, 游离食管, 并清扫食管周围淋巴结, 预防性结扎胸导管, 以近食管裂孔处缝闭离断食管, 以微乔线连接两食管断端, 留置胸管。平卧位, 正中进腹或腹腔镜游离胃, 保留血管弓, 清扫周围淋巴结, 拖出腹腔, 以直线切缝制作管状胃, 微乔线行浆肌层包埋。左颈切口探及颈部食管, 经食管床上提食管及其连接的管状胃。次全切食管, 于左颈部行胃-食管端侧吻合术, 吻合方式为机械吻合, 术后留置胃肠减压、空肠造瘘管、胸腔引流管、腹腔及颈部引流管。

术后处理: 抗感染、肠内、肠外营养支持治疗, 术后7 d后行碘水造影检查。无症状吻合口瘘诊断标准: 食管碘水造影一般未见瘘, 患者不伴有低热、血象高、颈部伤口红肿热痛、局部积气积液等症状, 进食后开始出现相关症状。颈部吻合口瘘的治疗: 原则为尽早、充分的引流。发现后尽早敞开伤口, 小口即可,

■ 研究前沿

以无症状吻合口瘘的新概念指导颈部吻合口瘘的预防和治疗。

■ 相关报道

贵晓松等报道侧侧机械吻合法可降低吻合口瘘及狭窄的发生率, 但不作为常规手术方式, 引起价格昂贵、上段食管癌易残留、细管胃不适用等不足。

■ 创新盘点

无症状吻合口瘘是新的概念, 吻合技术的改进是根本。

表 1 典型与无症状吻合口瘘对比 [n(%)]

	发生率(n = 62)	食管碘水阳性率	愈合时间/d
口瘘	2(3.2)	2(100)	14.5
无症状吻合口瘘	5(8.1)	1(20)	6.4
无吻合口瘘	55(88.7)		

如引流管仍在, 可适当调整引流管位置, 如引流管已拔, 可经管口置入引流条, 保证伤口从内到外的愈合。甲硝唑和庆大霉素盐水口服, 左倾位, 充分冲洗瘘口及伤口, 纱布覆盖。禁食水, 加强肠内营养, 加强胃肠动力, 半卧位, 防止胃液反流。

2 结果

62例患者手术顺利, 出现吻合口瘘者7例(11.3%), 其中典型吻合口瘘2例(3.2%), 无症状吻合口瘘5例(8.1%)。食管碘水阳性率, 典型瘘(2/2, 100%), 无症状瘘(1/5, 20%), 总体为(3/7, 43%); 愈合时间, 典型瘘为14.5 d, 无症状瘘为6.4 d。出院后随访半年至1年半, 均未见明显吻合口狭窄形成(表1)。

3 讨论

根治性切除目前仍是食管癌的主要治疗手段, 因食管癌的发生发展具有病灶多点起源和淋巴结双向跳跃性转移的特点, 颈胸腹三切口手术食管次全切除, 对病灶及上纵隔淋巴结的清扫更加彻底, 尤其对中上段食管癌, 是常规术式^[4]。

三切口食管癌根治术, 吻合口位于颈部, 空间小, 血供相对较差, 易受挤压, 吻合口瘘的发生率, 明显高于胸内吻合口瘘, 国内文献报道^[5,6]为10%-20.6%; 虽然后续处理相对简单, 病死率低, 但同样会明显延长患者住院时间、增加住院费用、增加不适感、增加术后吻合口狭窄的发生率等, 是食管癌术后比较严重的并发症之一, 如何减少其发生是目前的研究重点。文献^[7-15]认为食管癌术后吻合口瘘的发生主要和胃及食管的血运及吻合口张力有关, 提高手术技巧及加强围手术期管理可以减少吻合口瘘的发生。我们的经验是以预防为主, 早期发现, 早期干预, 总结我科上述62例患者, 总体瘘的比例(11%)与国内文献报道相当, 且为较低水平, 而典型吻合口瘘仅为3.2%, 多为无症状吻合口瘘, 同时没有术后吻合口狭窄的发

生。现将我们的经验具体总结如下:

吻合口瘘的预防措施: (1)术前: 控制糖尿病等危险因素; 补液、适当静脉营养, 改善基础营养状态; 半流质饮食, 减少肿瘤周围食管组织的刺激与水肿; 口服消炎药, 控制肿瘤周围炎症等; (2)术中: 术中的关键是吻合技术的改进, 重点是保证吻合口血供、减少张力, 同时注意避免吻合口狭窄的发生; (3)术后: 加强营养; 抗感染治疗; 定期换药, 密切观察伤口及颈部引流变化。

术中吻合技术改进的具体处理细节如下: (1)充分游离胃, 注意保留血管弓, 保证管胃长度, 减少吻合口张力; (2)浆肌层包埋管状胃切缘, 防止缝钉交界处渗漏导致术后管胃瘘; (3)管胃经由食管床路径拖出颈部, 路线最短, 且减少压迫, 保证管状胃的血供, 并减少张力; (4)充分打开胸廓入口, 保证至少2指宽, 适度打开食管裂孔, 以减少对管胃的压迫; (5)食管-管胃端侧机械吻合, 改进钉枪头置入方法: 不使用荷包线, 置入钉枪头, 以中圆针、7#丝线全层缝合食管一周, 保证黏膜的完整性, 打结固定, 裁剪多余的食管组织; 管胃放入吻合器, 行胃食管端侧吻合, 闭合器修剪胃残端; (6)吻合后行食管胃(浆)肌层包埋加固, 尤其注意侧壁及后壁, 多层面、全面充分的加固, 打结松紧适度: 小圆针、1#丝线间断缝合包埋胃残端, 完成后不剪线, 血管钳夹持向左上提起吻合口, 行右侧壁及右侧后壁包埋, 然后同样方法向右提起吻合口, 包埋左侧壁及左后壁; (7)摒弃网膜包埋, 以减少周围组织压迫, 影响血供; (8)放置颈部皮下引流, 防止积液存留, 影响吻合口生长。

吻合口瘘的诊断与处理, 颈部吻合口瘘的诊断: (1)密切观察颈部伤口及引流情况, 如发现唾液或脓性分泌物, 则高度怀疑瘘; (2)术后7-9 d行食管碘水造影检查。

无症状吻合口瘘因无明显症状, 且大多碘水造影为阴性, 诊断较为困难, 我们的经验是

■ 应用要点

本文对吻合技术介绍详细, 即读即用。

碘水造影如正常, 则开始进食流食, 如观察到颈部伤口红肿、唾液或分泌物自引流管口流出, 则基本可诊断为吻合口瘘, 可口服亚甲蓝予以证实。

颈部吻合口瘘的治疗, 无症状吻合口瘘一般无需敞开引流, 经过禁食水、营养支持、换药多可愈合, 部分分泌物较多患者的可经引流管口置入引流条以通畅引流。营养支持以肠内营养为主, 符合生理、耐受性良好, 我科采用的是百普力(肠内营养混悬液), 明显促进了瘘口的愈合。此次所有无症状吻合口瘘的患者仅2例置入引流条, 所有病例均7 d左右愈合。

颈胸腹三切口食管癌术后无症状吻合口瘘, 愈合快, 对病程及患者影响较小, 是胃食管吻合技术及围手术期管理方法的改进的体现, 但我们仍需不断技术与理念革新, 不断降低吻合口瘘的发生率。

4 参考文献

- 1 洪江, 葛棣. 食管切除术后胃食管吻合口漏的流行病学及其诊疗进展. 上海医学 2009; 32: 637-641
- 2 张效公. 食管贲门外科学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 9-11
- 3 Lindenmann J, Matzi V, Porubsky C, Anegg U, Sankin O, Gabor S, Neuboeck N, Maier A, Smolle-Juettner FM. Self-expandable covered metal tracheal type stent for sealing cervical anastomotic leak after esophagectomy and gastric pull-up: pitfalls and possibilities. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 354-356 [PMID: 18154853 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.044]
- 4 段红兵. 63例食管癌三野根治术临床分析. 福建医药杂志 2005; 27: 59
- 5 王敬华, 刘增坤, 辛绍平. 食管贲门癌切除吻合方式与吻合口并发症关系的研究. 肿瘤防治杂志 2002; 9: 74-75
- 6 宋宣克, 张天玉, 贾云龙, 苏彦河, 杨鲲鹏, 张灿宇, 崔新征. 改良法与传统法治疗食管癌颈部吻合口瘘的对比分析. 重庆医学 2014; 19: 2481-2482
- 7 黄晓松, 陈刚, 唐继鸣. 食管-胃颈部侧侧机械吻合法在三切口食管癌切除术中的应用. 中国癌症杂志 2010; 20: 130-133
- 8 张仁泉, 王云海, 左剑辉, 刘伟, 韩锋, 潘华光, 葛威, 于在诚. 电视胸腔镜联合腹腔镜食管癌根治性切除术15例. 安徽医学 2010; 31: 1056-1058
- 9 吴庆琛. 管状胃与全胃代食管的食管癌切除术后患者生活质量比较. 实用医院临床杂志 2011; 8: 3-7
- 10 郭江泽. 食管癌患者术后吻合口瘘并发症预防和治疗临床研究. 山西医药杂志(下半月刊) 2013; 42: 798-799
- 11 武玉兵, 张京楠, 孙毅, 王向东. 食管胃颈部侧侧全机械性吻合法在食管癌切除中的临床应用研究. 中国医药指南 2015; 7: 112-113
- 12 杨增, 王永岗, 雷文东. 上中段食管癌患者手术治疗的临床效果及预后分析. 河北医药 2016; 38: 1548-1550
- 13 吴汉生, 郑育举, 谢泽锋, 王伟森. 颈部负压引流对食管癌术后吻合口瘘的影响. 汕头大学医学院学报 2016; 2: 101-102
- 14 Raz DJ, Tedesco P, Herbelli FA, Nipomnick I, Way LW, Patti MG. Side-to-side stapled intra-thoracic esophagogastric anastomosis reduces the incidence of leaks and stenosis. *Dis Esophagus* 2008; 21: 69-72 [PMID: 18197942 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00736.x]
- 15 Dan HL, Bai Y, Meng H, Song CL, Zhang J, Zhang Y, Wan LC, Zhang YL, Zhang ZS, Zhou DY. A new three-layer-funnel-shaped esophagogastric anastomosis for surgical treatment of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 22-25 [PMID: 12508344 DOI: 10.3748/WJG.v9.i1.22]

同行评价

研究内容为无症状吻合口瘘, 有一定新颖性。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

胃癌患者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平与病理特征的关系

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 聂蓬

背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率和肿瘤相关死亡率均靠前的肿瘤。目前研究发现其发病与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、环境、致癌基因等因素均有关,其中*H. pylori*感染与GC的发生关系密切,*H. pylori*感染后引发持续的炎症,引起炎症因子的释放。其中这些炎症因子与GC病理特征的相关性尚未见报道。

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 甘肃中医药大学基础医学院 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 伍志伟, 苏韞, 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室 甘肃省兰州市 730000

聂蓬, 甘肃省武威肿瘤医院 甘肃省武威市 733000

王凤梅, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤中医药防治方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81660744; 甘肃省中医药管理局科研项目, No. GZK-2016-4。

作者贡献分布: 此课题由王凤梅与刘永琦设计; 研究过程由王凤梅、李玲、任春贞、卢志伟及聂蓬完成; 数据收集、分析由王凤梅、李玲、伍志伟及苏韞完成; 论文写作由王凤梅与刘永琦完成。

通讯作者: 刘永琦, 教授, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市城关区定西东路35号, 甘肃中医药大学基础医学院。
liuyongqi73@163.com
电话: 0931-8765600

收稿日期: 2017-01-04
修回日期: 2017-01-24
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Study on Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Yun Su, Key Laboratory for Translation of Dunhuang Medicine at Provincial and Ministerial Level, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Peng Nie, Gansu Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81660744; Scientific Research Project of Gansu Provincial Administration of Chinese Medicine, No. GZK-2016-4.

Correspondence to: Yong-Qi Liu, Professor, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuyongqi73@163.com

Received: 2017-01-04
Revised: 2017-01-24
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Correlation of serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Peng Nie

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Provincial-

Abstract AIM

To detect the serum levels of interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in gastric cancer (GC) patients and analyze their correlation with clinicopathologic features.

METHODS

A total of 50 GC patients and 50 healthy

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合教研室; 沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

subjects were included in this study. We detected their serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α by enzyme-linked immunosorbent assay and collected their clinicopathological data. Then we analyzed the correlation between the serum levels of IL-4, IFN- γ , TNF- α and the clinicopathologic features by spearman correlation analysis.

RESULTS

Compared to healthy subjects, serum levels of IL-4 and TNF- α significantly increased (57.62 pg/mL vs 42.63 pg/mL, $P < 0.05$; 315.08 pg/mL vs 34.21 pg/mL, $P < 0.05$), but serum level of IFN- γ significantly decreased (14.95 pg/mL vs 24.92 pg/mL, $P < 0.05$) in GC patients. There was a positive correlation between serum level of IL-4 and the depth of tumor invasion ($r = 0.571$, $P < 0.05$), but there was a negative correlation between serum level of IFN- γ and the number of metastatic lymph nodes ($r = -0.526$, $P < 0.05$) and depth of tumor invasion ($r = -0.671$, $P < 0.05$). Serum level of TNF- α was positively correlated with tumor differentiation ($r = 0.816$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

GC patients have altered serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α , and they may be related to the occurrence and development of GC, and have certain clinical value in predicting the biological behavior of GC and in developing treatment strategies.

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

Key Words: Gastric cancer; Cytokines; Clinicopathologic features

Wang FM, Li L, Liu YQ, Wu ZW, Ren CZ, Lu ZW, Su Y, Nie P. Correlation of serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1006-1011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1006>

摘要

目的

通过检测胃癌(gastric cancer, GC)患者血清白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平, 探讨其与GC病理特征的关系。

方法

酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测50例GC患者, 50例正常对照者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平并比较, 同时获取GC患者的病理诊断资料, 用spearman相关分析法分析IL-4、IFN- γ 、TNF- α 三者水平与GC临床病理特征的相关性。

结果

GC患者IL-4水平较正常对照组升高(57.62 vs 42.63, $P < 0.05$), TNF- α 水平较正常对照组升高(315.08 vs 34.21, $P < 0.05$), 两者差异有统计学意义; GC患者IFN- γ 水平较正常对照组降低(14.95 vs 24.92, $P < 0.05$), 差异有统计学意义。Spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关($r = 0.571$, $P < 0.05$), IFN- γ 与GC的浸润深度($r = -0.671$, $P < 0.05$)、淋巴结转移数量呈负相关($r = -0.526$, $P < 0.05$), TNF- α 与肿瘤的分化程度呈正相关($r = 0.816$, $P < 0.05$), 三者与其他病理指标无相关($P > 0.05$)。

结论

GC患者存在IL-4、IFN- γ 、TNF- α 表达紊乱, 且三者变化与病理学特征密切相关, 参与GC的发生、发展, 对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值。

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

关键词: 胃肿瘤; 细胞因子类; 病理特征

核心提要: 国内外多项研究证实白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与炎症、肿瘤的发生有关, 胃癌(gastric cancer, GC)是一种与慢性炎症关系密切的肿瘤, 本研究用ELISA方法测定IL-4、TNF- α 、IFN- γ 在GC患者血清中的水平, 并分析三者与GC病理特征的关系, 进一步揭示三者在GC发生中的作用。

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 聂蓬. 胃癌患者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平与病理特征的关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1006-1011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1006>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是第五大常见肿瘤性

■ 研究前沿

白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在GC患者血清中表达异常, 且与GC的临床病理指标有相关性, 为GC的预防与治疗提供依据。

■ 相关报道

近年来关于GC与*H. pylori*感染以及IL-4、TNF- α 、IFN- γ 关系研究相关的重要文献均已经被收录在本文中, 这些成果为本文的研究结果提供了理论支持, 也大大丰富了GC病因学的研究。

疾病, 肿瘤相关死亡率排名第3位^[1]。在世界范围内GC的类型和发病率根据年龄、性别、种族、社会经济地位、地理位置等的不同有很大的差异^[2]。GC发生是一个多因素、逐步转变的过程, 涉及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与外界环境、内在遗传因素之间复杂的相互作用^[3]。持续*H. pylori*感染, 导致慢性炎症, 在GC发生前有一个漫长的癌前病变过程, 通过多个连续步骤促进癌变的发生发展, 在GC发生中起着重要的作用^[4]。由Th1细胞和Th2细胞产生的细胞因子被称为Th1型细胞因子, 如IFN- γ 、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2), 和Th2型细胞因子, 如IL-4^[5]。TNF- α 是一种前炎症因子, 在癌症恶性转化的病理过程中有重要的作用^[6]。本研究用Elisa方法检测GC患者血清中IL-4、IFN- γ 和TNF- α 水平, 以探讨GC临床病理特征与细胞因子的相关性, 为预测GC的生物学行为和防治GC提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选取甘肃省武威肿瘤医院2015-09/2016-08期间经病理组织学确诊[根据世界卫生组织(2010)消化系肿瘤分类诊断]的50例GC患者, 同时选择同期在该院进行体检(已行胃镜检查排除GC)的正常对照50例。

1.1.2 纳入标准: (1)经内镜黏膜活检确诊的GC患者; (2)尚未接受手术、内镜下切除治疗、放疗、化疗和分子靶向药物治疗; (3)签署知情同意书同意进行本实验的患者。

1.1.3 排除标准: (1)患有严重的心脏、肝脏、肾脏功能不全及其他急慢性疾病者; (2)已经参与其他临床实验的患者; (3)无法取得病理检查结果的患者; (4)无法获取完整资料的患者; (5)患有免疫系统疾病者。本实验经甘肃省武威肿瘤医院伦理委员会审核批准在该医院实施。

1.1.4 标本收集: 所有GC患者在入院后治疗前采集清晨7-8点空腹血3 mL, 所有体检者体检之日采集清晨7-8点空腹血3 mL, 均于室温放置60 min, 离心20 min, 分离血清, 置于-80 °C冰箱保存待检测。

1.2 方法 IL-4、TNF- α 、IFN- γ 均采用ELISA测定, 检测方法严格按试剂盒说明书进行, 试剂盒由深圳欣博盛生物科技有限公司提供, 多标记

分析仪由上海伯乐生命医学产品公司生产, 离心机由湖南赫西仪器装备有限公司生产。病理诊断资料由甘肃省武威肿瘤医院病理科提供。

统计学处理 用SPSS21.0软件进行数据统计处理。计量资料数据采用mean \pm SD表示。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关分析用Spearman相关分析法, 取检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 入组研究对象基本情况 筛选后纳入GC患者50例, 其中男性38例, 女性12例, 年龄为38-65岁, 平均年龄为52.82岁 \pm 7.35岁; GC组根据TNM分期 I 期6例, II 期16例, III期28例, 按分化程度分: 高分化8例, 中分化30例, 低分化12例。正常对照组50例, 均为健康体检者, 其中男性34例, 女性16例, 年龄40-70岁, 平均年龄为53.02岁 \pm 7.47岁。正常对照组和GC组两组在年龄、性别构成比、吸烟、饮酒习惯方面无显著差异, $P > 0.05$ (表1)。

2.2 GC组及正常对照组血清细胞因子检测结果 GC组IL-4、TNF- α 水平高于正常对照组($P < 0.05$); GC组IFN- γ 水平低于正常对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 GC组血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ 水平与临床病理特征相关性 GC组血清TNF- α 水平与肿瘤分化程度正相关($P < 0.05$), IFN- γ 与GC患者淋巴结转移、肿瘤浸润深度呈负相关($P < 0.05$), IL-4与肿瘤浸润深度呈正相关($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

本研究结果显示: GC患者IL-4、TNF- α 较正常对照组升高, IFN- γ 较正常对照组下降; spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关, IFN- γ 与GC的浸润深度、淋巴结转移数量呈负相关, TNF- α 与肿瘤的分化程度呈正相关, 与其他病理指标无相关。表明三者参与了GC发生、发展过程, 由于三者均与炎症关系密切, 考虑与GC发生过程中炎症及机体免疫调节变化有关。

炎性微环境往往存在于恶性病变或并发原发性肿瘤, 包括胃、肠、前列腺、甲状腺、卵巢癌^[7]。有近15%的恶性肿瘤发生与特殊的慢性炎症有关, 如*H. pylori*感染与GC^[8]。*H. pylori*定植在胃黏膜内引起一系列前炎症因子,

表 1 胃癌组及正常对照组基线信息 ($n = 50$)

分组	男/女	年龄(岁)	吸烟/不吸烟(人)	饮酒/不饮酒(人)
正常对照组	34/16	53.02 \pm 7.47	44/6	46/4
胃癌组	38/12	52.82 \pm 7.35	46/4	47/3
t/χ^2 值	0.794	0.135	0.444	0.000
P 值	0.373	0.893	0.505	1.000

■ 创新亮点

本文检测并对照了正常对照组与GC患者血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ ，并检测三者与GC临床病理特征的相关，为GC的防治提供依据。

表 2 胃癌组及正常对照组血清细胞因子检测结果 ($n = 50$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	IL-4	IFN- γ	TNF- α
正常对照组	42.63 \pm 5.94	24.92 \pm 3.52	34.21 \pm 7.85
胃癌组	57.62 \pm 3.80 ^a	14.95 \pm 1.40 ^a	315.08 \pm 32.75 ^a

^a $P < 0.05$ vs 正常体检者. IL-4: 白细胞介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

表 3 胃癌组血清IL4、TNF- α 、IFN- γ 水平与临床病理特征相关性

病理指标	IL-4		IFN- γ		TNF- α	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
分化程度	0.021	0.929	-0.166	0.485	0.816	0.000
淋巴结转移	0.052	0.827	-0.526	0.017	-0.088	0.712
肿瘤浸润深度	0.571	0.009	-0.671	0.011	0.140	0.555
肿瘤临床分期	-0.249	0.289	0.158	0.507	0.035	0.883

IL-4: 白细胞介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

如TNF- α 、IFN- γ 等的释放, 刺激中性粒细胞的迁移和黏附分子的表达^[9-11]. 前炎症因子的刺激, 组织损伤, 以及引起的炎症, 促进了细胞增殖^[8]. 迁延数十年的慢性损伤或炎症导致不断的组织增殖和恶性肿瘤的进展^[12]. Th1和Th2两型免疫应答失衡是*H. pylori*感染后慢性炎症持续存在的重要原因, *H. pylori*感染导致Th1型细胞因子表达减少, 机体感染*H. pylori*后不能完全清除, 胃黏膜炎症迁延活动造成组织不断损伤修复进而促进癌的发生^[13]; 同时, 机体对肿瘤的免疫反应以Th1型为主, 若机体Th1和Th2应答失衡, 形成Th2型免疫应答, 将导致免疫抑制, 抗肿瘤免疫削弱, 易导致肿瘤发生、发展^[13-15].

本研究中GC患者血清IFN- γ 低于正常对照组, 张晨^[16]对胰腺癌患者研究中也发现同样的现象, 而IL-4较正常对照组升高, 提示GC患者存在Th1和Th2应答失衡, 免疫应答向Th2方向漂移. IFN- γ 是Th1型CD4⁺细胞的标志性细胞因子, 而Th1型CD4⁺细胞具有抗肿瘤和免疫调节

的作用^[17], 同时IFN- γ 在肿瘤微环境中抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的作用^[18,19]. IFN- γ 通过上调肿瘤抑制因子如Fas和Fas配体、p53、半胱天冬酶, 和主要组织相容性复合体分子的表达水平, 通过抑制细胞生长、细胞毒作用发挥抗肿瘤作用^[20-22]. 而IL-4是一种抗炎症因子, 体内、外实验均证实可以抑制多种肿瘤的生长, 如肠癌、肾癌、GC、乳腺癌^[23]. IL-4还可激活巨噬细胞, 同时可以抑制促进GC细胞生长的前炎症因子如IL-6、IFN- γ 的分泌, 从而抑制肿瘤的发生、发展^[24]. IL-4还通过下调Th1型细胞因子, 如IFN- γ 、IL-2的表达, 以及使肿瘤微环境中对肿瘤细胞起免疫反应的CD8⁺T细胞质量和数量下降而抑制细胞介导的免疫反应^[25], 因此过量的IL-4可能导致由于细胞介导的免疫反应消失而导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[26], 反而促进肿瘤的发生发展. 该结果与Wang等^[27]的研究结果一致. 过量的IL-4下调IFN- γ , Th细胞平衡向Th2方向漂移, 与陈远崇等^[28]在结肠癌中的研究结果一致, 可能导致细

■应用要点

IL-4、TNF- α 、IFN- γ 在GC患者中表达异常,与GC的临床病理特征密切相关,可以为GC的诊断、预防及治疗药物开发提供依据。

细胞介导的免疫反应被抑制,肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进GC发生发展。

本研究结果显示TNF- α 在GC患者血清中水平显著高于正常对照组,且与GC的分化程度呈正相关,与Gabbitass等^[29]研究结果一致。TNF- α 是一种自分泌肿瘤生长因子^[30],参与细胞的生长、分化和凋亡^[31,32],发挥致癌作用^[32]。Wang等^[27]发现在GC模型小鼠血清中TNF- α 、IL-4表达上升;叶卫丰等^[33]发现在膀胱癌患者血清中TNF- α 升高,且其上升与膀胱癌的病理进展有关,与本文结果一致。TNF- α 在GC患者中显著升高,且与GC的病理进展密切相关,与GC的发生发展过程密切相关。TNF- α 水平增高可能与肿瘤细胞直接刺激单核巨噬细胞产生、释放TNF- α 以及肿瘤细胞的自分泌作用等因素有关^[34]。肿瘤干细胞理论认为GC的发生与干细胞突变有关,GC干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)是GC发生、发展、浸润、转移和复发的重要因素^[35]。有研究^[36]表明TNF- α 可诱导肿瘤细胞上皮间充质转化表型表达,从而赋予其肿瘤干细胞功能和特性。李朵等^[37]研究发现用TNF- α 联合肿瘤坏死因子- β 处理卵巢癌OVCAR-3细胞后卵巢癌细胞的自我更新能力增强,还可促成卵巢癌干样细胞表型的表达。

综合上述结果,GC患者体内IL-4、TNF- α 、IFN- γ 表达失调,三者参与了GC的发生、发展过程,同时影响机体抗肿瘤免疫应答,与GC的病理学特征密切相关,检测IL-4、TNF- α 、IFN- γ 对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值。

4 参考文献

- 1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
- 2 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449 DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_23]
- 3 Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633-649 [PMID: 16997150]
- 4 Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]
- 5 Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis

- of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4586-4596 [PMID: 24782611 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4586]
- 6 Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017; 170: 56-63 [PMID: 27919820 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.033]
- 7 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-1081 [PMID: 19468060 DOI: 10.1093/carcin/bgp127]
- 8 Zou M, Wang F, Jiang A, Xia A, Kong S, Gong C, Zhu M, Zhou X, Zhu J, Zhu W, Cheng W. MicroRNA-3178 ameliorates inflammation and gastric carcinogenesis promoted by *Helicobacter pylori* new toxin, Tip- α , by targeting TRAF3. *Helicobacter* 2016 Aug 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27493095 DOI: 10.1111/hel.12348]
- 9 Hammond CE, Beeson C, Suarez G, Peek RM, Backert S, Smolka AJ. *Helicobacter pylori* virulence factors affecting gastric proton pump expression and acid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G193-G201 [PMID: 26045613 DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2015]
- 10 Siddique I, Al-Qabandi A, Al-Ali J, Alazmi W, Memon A, Mustafa AS, Junaid TA. Association between *Helicobacter pylori* genotypes and severity of chronic gastritis, peptic ulcer disease and gastric mucosal interleukin-8 levels: Evidence from a study in the Middle East. *Gut Pathog* 2014; 6: 41 [PMID: 25279005 DOI: 10.1186/s13099-014-0041-1]
- 11 Skiba MA, Szendzielorz K, Mazur B, Król W. The inhibitory effect of flavonoids on interleukin-8 release by human gastric adenocarcinoma (AGS) cells infected with cag PAI (+) *Helicobacter pylori*. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 229-235 [PMID: 27833438 DOI: 10.5114/ceji.2016.63119]
- 12 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]
- 13 孟立娜, 吕宾, 骆丰, 项柏康. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡血清白介素-2、白介素-4、干扰素- γ 变化. *中华消化杂志* 2000; 20: 359-360
- 14 Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 776-780 [PMID: 10690890 DOI: 10.1210/jcem.85.2.6333]
- 15 Murakami H, Ogawara H, Hiroshi H. Th1/Th2 cells in patients with multiple myeloma. *Hematology* 2004; 9: 41-45 [PMID: 14965867 DOI: 10.1080/10245330310001652437]
- 16 张晨, 王美玲, 马华. 胰腺癌患者化疗前后外周血自然杀伤T细胞、T细胞亚群及 γ 干扰素等细胞因子的变化. *中国普通外科杂志* 2015; 24: 1315-1318
- 17 Blankenstein T, Qin Z. The role of IFN- γ in tumor transplantation immunity and inhibition of chemical carcinogenesis. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 148-154 [PMID: 12633663]
- 18 Masuda Y, Matsumoto A, Toida T, Oikawa T, Ito K, Nanba H. Characterization and antitumor effect of a novel polysaccharide from *Grifola frondosa*. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 10143-10149

- [PMID: 19839588 DOI: 10.1021/jf9021338]
- 19 Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and Immunomodulatory Effects of Polysaccharides from Broken-Spore of *Ganoderma lucidum*. *Front Pharmacol* 2012; 3: 135 [PMID: 22811667 DOI: 10.3389/fphar.2012.00135]
 - 20 Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 749-795 [PMID: 9143706 DOI: 10.1146/annurev.immunol.15.1.749]
 - 21 Parmar S, Platanias LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 431-439 [PMID: 14624225]
 - 22 Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 163-189 [PMID: 14525967 DOI: 10.1189/jlb.0603252]
 - 23 Luo C, Wu XG. Lycopene enhances antioxidant enzyme activities and immunity function in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric cancer rats. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3340-3351 [PMID: 21686188 DOI: 10.3390/ijms12053340]
 - 24 Wang T, Tian L, Gao M, Song H, Wei Y, Xue Y. Interleukin (IL)-4 -590C $\&$ gt; T polymorphism is not associated with the susceptibility of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 9: 1-5 [PMID: 27284401 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.05.011]
 - 25 Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Akahoshi M, Tanaka Y, Otsuka T, Harada M. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population. *Genes Immun* 2002; 3: 107-109 [PMID: 11960309 DOI: 10.1038/sj.gene.6363830]
 - 26 Bhayal AC, Krishnaveni D, Rao KP, Kumar AR, Jyothy A, Nallari P, Venkateshwari A. Significant Association of Interleukin4 Intron 3 VNTR Polymorphism with Susceptibility to Gastric Cancer in a South Indian Population from Telangana. *PLoS One* 2015; 10: e0138442 [PMID: 26383107 DOI: 10.1371/journal.pone.0138442]
 - 27 Wang N, Yang J, Lu J, Qiao Q, Wu T, Du X, Bao G, He X. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats. *Carbohydr Polym* 2014; 111: 47-55 [PMID: 25037328 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.04.061]
 - 28 陈远崇, 陈竹雨. 结直肠癌患者血清Th1/Th2细胞因子水平变化及其临床意义研究. *中国全科医学* 2011; 14: 4136-4138
 - 29 Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1419-1430 [PMID: 21644036 DOI: 10.1007/s00262-011-1028-0]
 - 30 Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-1621 [PMID: 16889756 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.029]
 - 31 Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol* 2013; 230: 132-147 [PMID: 23460469 DOI: 10.1002/path.4187]
 - 32 Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012; 119: 651-665 [PMID: 22053109 DOI: 10.1182/blood-2011-04-325225]
 - 33 叶卫丰, 贺敏, 吴志斌. 膀胱癌患者外周血中IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的表达及临床意义. *临床和实验医学杂志* 2016; 15: 1064-1067
 - 34 宋敏, 李宗林, 向成玉, 黄丽. 血清TNF- α 、CEA、CA242联合检测对直肠癌诊疗的临床价值. *中华全科医学* 2016; 1: 1379-1381
 - 35 周林, 张伟. 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2767-2777
 - 36 Kong FF, Zhu YL, Yuan HH, Wang JY, Zhao M, Gong XD, Liu F, Zhang WY, Wang CR, Jiang B. FOXM1 regulated by ERK pathway mediates TGF- β 1-induced EMT in NSCLC. *Oncol Res* 2014; 22: 29-37 [PMID: 25700356 DOI: 10.3727/096504014X14078436004987]
 - 37 李朵, 彭耀金, 陈阿, 崔迎红, 孙姝雯, 曹建国. 白杨素对TNF- α 诱导慢性暴露TGF- β 卵巢癌OVCAR-3细胞系球形成的影响. *中国药理学通报* 2016; 32: 1133-1137

同行评价

本研究实验对照的设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 能够反映实验结果数据. 手稿具有一定科学性、创新性和可读性.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果

黄健雄, 刘晓凯

■背景资料

冠心病是临床上常见的疾病, 尤其是心肌梗死, 严重威胁人类健康和生活质量, 而动脉粥样硬化则是冠心病的病理基础, 患者多以经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)质量为主, 如何用更好的方法降低术后消化道出血发生率在临床中具有重要的意义。

黄健雄, 刘晓凯, 浙江省象山第一人民医院心内科 浙江省宁波市 315700

黄健雄, 副主任医师, 主要从事冠心病、心力衰竭及心律失常等方向的研究。

作者贡献分布: 本文主要由黄健雄完成; 研究过程由黄健雄与刘晓凯完成; 试剂提供与数据分析由黄健雄与刘晓凯完成; 本论文写作由黄健雄完成。

通讯作者: 黄健雄, 副主任医师, 315700, 浙江省宁波市东谷路291号, 象山第一人民医院心内科. huangjianxiongqh@sina.com 电话: 0574-65001234

收稿日期: 2017-02-06

修回日期: 2017-03-01

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention

Jian-Xiong Huang, Xiao-Kai Liu

Jian-Xiong Huang, Xiao-Kai Liu, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Xiangshan, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Xiong Huang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Xiangshan, 291 Donggu Road, Xiangshan County, Ningbo 315700, Zhejiang Province, China. huangjianxiongqh@sina.com

Received: 2017-02-06

Revised: 2017-03-01

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To observe the clinical efficacy of proton

pump inhibitor therapy in the prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS

From April 2015 to July 2016, 90 patients undergoing PCI were randomly divided into a control group ($n = 45$) and an observation group ($n = 45$). Both groups were treated with clopidogrel and aspirin for antiplatelet therapy, and the observation group was additionally given lansoprazole, a proton pump inhibitor. The therapeutic effects in the prevention of gastrointestinal hemorrhage were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of gastrointestinal bleeding was 2.22% and the rate of gastrointestinal discomfort was 4.44% in the observation group, both of which were significantly lower than those of the control group (11.11% and 13.33%, respectively; $P < 0.05$). The incidence of cardiovascular events did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). Before surgery, there was no significant difference in the levels of prostaglandin E_2 (PGE_2) and platelet aggregation between the two groups ($P > 0.05$); however, after intervention, the levels of PGE_2 and platelet aggregation in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lansoprazole combined with proton pump inhibitor lansoprazole for patients undergoing PCI is better than conventional therapy in decreasing the incidence of postoperative gastrointestinal hemorrhage.

■同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

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

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Conventional therapy; Proton pump inhibitor; Lansoprazole; Gastrointestinal bleeding

Huang JX, Liu XK. Proton pump inhibitor therapy for prevention of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1012-1015 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1012.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1012>

摘要

目的

观察经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血的临床治疗效果。

方法

取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 随机分为对照组($n = 45$)和观察组($n = 45$)。对照组术后采用氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗, 观察组在对照组基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗, 比较2组预防消化道出血的治疗效果。

结果

观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%($P < 0.05$); 组心血管事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组术前前列腺素2(prostaglandin E_2 , PGE_2)、血小板聚集率水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后 PGE_2 、血小板聚集率水平, 低于对照组($P < 0.05$)。

结论

PCI术患者术后在常规治疗基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗效果理想, 能降低消化道出血发生率, 值得推广应用。

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

关键词: 经皮冠状动脉介入治疗; 常规治疗; 质子泵抑制剂; 兰索拉唑; 消化道出血

核心提要: 临床中对于经皮冠状动脉介入治疗患者术后消化道出血的预防采用质子泵抑制剂可以降低消化道出血发生率。同时, 该方法的实施能提高术后恢复, 临床应用价值高。

黄健雄, 刘晓凯. PCI治疗术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1012-1015 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1012.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1012>

0 引言

冠心病是临床上常见的疾病, 尤其是心肌梗死, 严重威胁人类健康和生活质量, 而动脉粥样硬化则是冠心病的病理基础, 炎症反应则是其重要的机制^[1]。患者发病早期如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 严重者将威胁其生命^[2]。目前, 临床上对于冠心病以经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗为主, 该方法能有效地改善患者症状, 提高临床治疗效果, 促进患者早期恢复^[3]。但是, 为了降低支架内血栓发生率, 需要给予氯吡格雷或阿司匹林抗血小板治疗, 药物虽然能降低支架内血栓发生率, 但是却增加了上消化道出血发生率, 增加患者痛苦, 不利于患者术后恢复^[4]。近年来, 质子泵抑制剂在部分PCI术后消化道出血预防中得到应用, 且效果理想。为了探讨PCI术后应用质子泵抑制剂预防消化道出血的临床治疗效果。取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-04/2016-07医院收治PCI术患者90例, 随机分为对照组和观察组。对照组45例, 男27例, 女18例, 年龄45.2岁-76.7岁, 平均67.7岁 \pm 12.2岁, 体质量指数(body mass index, BMI): 19.8-25.4 kg/m², 平均24.3 kg/m² \pm 2.4 kg/m²。观察组45例, 男25例, 女20例, 年龄45.0-77.2岁, 平均69.3岁 \pm 12.3岁, BMI: 20.0-26.3 kg/m², 平均23.9 kg/m² \pm 2.3 kg/m²。纳入标准: (1)入选患者均符合心绞痛、心肌梗死临床诊断标准^[5]; (2)入院后患者检查具有典型的心绞痛、心肌梗死病史; (3)患者均经过冠脉造影术并植入药物洗脱支架、生化指标检查得到确诊。排除标准: (1)排除不符合心绞痛、心肌梗死临床诊断标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并严重肝、肾功能异常者。药物: 阿司匹林(赛诺菲(杭州)制药有限公司, 国药准字J20130083); 氯吡格雷(阿司匹林-拜耳医药保健公司国药准字J20130078); 兰索拉

■ 研究前沿

PCI患者术后消化道出血的预防一直以来是临床中关注的重点, 尤其对合并多种疾病患者的预防方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性 and 整体治疗效果均是临床护理过程中需要考虑的问题。

■ 相关报道

PCI患者术后消化道出血的预防已经有相关的报道, 多数研究均以氯吡格雷、阿司匹林抗血小板为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 应用质子泵抑制剂效果理想, 能获得更好的预防效果。

■ 创新盘点

本研究对PCI患者术后消化道出血的预防方法进行分析, 并且认为质子泵抑制剂在整体治疗中具有显著的效果。

表 1 2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况 [n = 45, n(%)]

分组	消化道出血			消化道不适
	轻度出血	重度出血	合计	
观察组	1(2.22)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)
对照组	3(6.67)	2(4.44)	5(11.11)	6(13.33)
χ^2 值			6.936	5.712
P值			<0.05	<0.05

PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。

表 2 2组心血管不良事件发生率比较 [n = 45, n(%)]

分组	心肌梗死	靶血管重建	其他	发生率
观察组	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)
对照组	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	2(4.44)
χ^2 值				0.491
P值				>0.05

表 3 2组术前、术后PGE₂、血小板聚集率水平 (mean ± SD)

分组		PGE ₂	血小板聚集率
观察组	治疗前	96.9 ± 21.4	55.8 ± 13.6
	治疗后	77.1 ± 11.2	37.9 ± 5.3
对照组	治疗前	95.6 ± 20.7	56.4 ± 14.1
	治疗后	87.5 ± 15.3	36.8 ± 5.4

PGE₂: 前列腺素2。

唑(湖北华世通潜龙药业有限公司, 国药准字H20084570)。

1.2 方法 对照组术后采用氯吡格雷、阿司匹林抗血小板治疗方法: 患者手术前完善相关检查, 术前均应用阿司匹林300 mg/d及氯吡格雷75 mg/d, 持续4 d以上或300 mg负荷的强化抗血小板治疗), 患者手术后口服75 mg/d氯吡格雷, 连续服用12 mo, 服用100 mg/d阿司匹林, 终身服用^[6,7]。观察组在对照组基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗方法: 患者行PCI之前口服30 mg兰索拉唑手术后口服15 mg/d兰索拉唑, 连续服用12 mo(1个疗程)^[8,9]。

1.3 观察指标 (1)消化道出血及消化道不适。观察2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况, 采用自拟问卷调查表进行统计、调查^[10]; (2)心血管不良事件发生率。观察2组心血管不良事件发生率, 包括: 心肌梗死、靶血管重建及其他; (3)前列腺素2(prostaglandin E₂,

PGE₂)、血小板聚集率。观察2组术前、术后PGE₂、血小板聚集率水平。

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mean ± SD表示, P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组PCI术后消化道出血及消化道不适发生率情况 观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%(P<0.05, 表1)。

2.2 2组心血管不良事件发生率比较 观察组与对照组的心血管事件发生率比较(2.22% vs 4.44%), 差异无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.3 2组术前、术后PGE₂、血小板聚集率水平 2组术前PGE₂、血小板聚集率水平比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后PGE₂、血小板聚集率水平低于对照组(P<0.05, 表3)。

3 讨论

PCI术是冠心病患者中最为常用的手术治疗方法, 该方法能有效地改善患者症状, 提高临床治疗效果^[11]。但是, 患者术后均需要给予阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 药物能减少心源性猝死风险, 降低患者再次发生心梗率。但是, 单一的采用阿司匹林联合氯吡格雷治疗药物安全性较差, 不良反应发生率较高, 难以

■ 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PCI患者术后消化道出血的预防具有指导作用, 且临床中应用质子泵抑制剂能取得理想的预防效果, 临床应用前景也比较广泛。

达到预期的治疗效果^[12]。

近年来, 质子泵抑制剂在PCI术患者术后消化道出血预防中得到应用, 且效果理想^[13]。本研究中, 观察组PCI术后消化道出血率为2.22%, 消化道不适率为4.44%, 低于对照组的11.11%和13.33%($P<0.05$)。兰索拉唑属于临床上常见的质子泵抑制剂, 患者用药后药物能有有效的抑制胃酸分泌, 从而能提高胃内PH值, 能有有效的降低胃蛋白酶活性, 从而能有有效的降低和预防消化道出血发生率^[14]。同时, 兰索拉唑的运用能激活机体内的凝血系统, 可以促进血小板在出血部位的聚集, 加速止血速度, 从而能减少出血量, 可以有效地降低心血管事件发生率, 提高患者手术效果, 促进患者早期恢复^[15]。本研究中, 2组心血管事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

总之, PCI术患者术后在常规治疗基础上联合质子泵抑制剂兰索拉唑治疗效果理想, 能降低消化道出血发生率, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 李元学. 质子泵抑制剂治疗上消化道出血的临床效果分析. 中国当代医药 2014; 21: 79-80, 83
- 2 张丽新, 樊蓉, 任天舒. 泮托拉唑钠与雷贝拉唑钠预防经皮冠状动脉介入术后消化道出血的疗效和安全性比较. 药物不良反应杂志 2015; 17: 11-14
- 3 王娟. 质子泵抑制剂应用于PCI术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2074-2076
- 4 付翠平. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗致消化道出血的影响分析. 心血管病防治知识 2014; 13: 65-66
- 5 葛海生. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入术后双联抗血小板治疗所致上消化道出血的影响. 实用临床医药杂志 2013; 17: 145-146
- 6 胡小武, 惠杰, 刘丹, 杨向军, 蒋文平. 质子泵抑制剂对急诊PCI术后预防消化道出血的临床观察. 浙江临床医学 2013; 15: 1802-1804
- 7 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA,

- Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362-e425 [PMID: 23247304 DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84]
- 8 齐乐, 陈洪. 不同质子泵抑制剂与抗血小板药物联用时心血管安全性Meta分析. 东南大学学报(医学版) 2013; 32: 308-316
- 9 陈国钦, 区彩文, 宋明才, 张稳柱, 李健豪, 黄惠敏, 梁伟杰, 张在勇. 老年冠心病患者介入术后联用氯吡格雷及质子泵抑制剂的安全性和有效性研究. 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 77-80
- 10 王艳, 孔令武, 司瑞, 魏丽萍, 石小明, 李春红, 张广平, 白怀生, 郭文怡. 急性冠状动脉综合征冠脉支架术后氯吡格雷联用胃黏膜保护剂的临床观察. 中国心血管杂志 2013; 18: 245-248
- 11 胡小武, 惠杰, 刘丹, 杨向军, 蒋文平. 质子泵抑制剂对急诊PCI术后预防消化道出血的临床观察. 浙江临床医学 2013; 15: 1802-1804
- 12 Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-796 [PMID: 20653354 DOI: 10.1592/phco.30.8.787]
- 13 邱洪, 陈珏, 杨跃进, 胡小莹, 宋雷, 谭晓燕, 张峻, 吴元高, 润霖. 经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血的治疗经验. 中国循环杂志 2013; 28: 250-253
- 14 Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, Cannon CP, Harrington RA, Held C, Himmelmann A, Lassila R, Storey RF, Sorbets E, Wallentin L, Steg PG. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention* 2015; 11: 737-745 [PMID: 25254357 DOI: 10.4244/EIJY14M09_11]
- 15 Levine GN, Jeong YH, Goto S, Anderson JL, Huo Y, Mega JL, Taubert K, Smith SC. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 597-606 [PMID: 25154978 DOI: 10.1038/nrcardio.2014.104]

■名词解释

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)手术: 也被称为心脏支架手术, 是通过穿刺血管, 使导管在血管中前行, 到达冠状动脉开口处, 用特殊的传送系统将支架输送到需要安放的位置, 然后放置、撤出导管结束手术。该手术具有疗程短、创伤小、疗效显著等优点。

■同行评价

本研究内容可靠, 临床应用价值比较高。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 刘平, 许俊萍, 江冬莲

背景资料

应激性溃疡是脑卒中患者常见的并发症之一, 随着医学模式的不断进步, 人们对脑卒中治疗过程中并发症的控制提出了更高的要求, 因此如何有效的预防脑卒中并发应激性溃疡, 改善患者预后成为临床学者研究的重点。

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 许俊萍, 江冬莲, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复医学科 湖北省武汉市 430077

刘平, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院骨科 湖北省武汉市 430077

姚弘毅, 主治医师, 主要从事脑卒中和骨科疾病康复方面的研究。

作者贡献分布: 本文由姚弘毅写作完成; 实验设计由柳湘洁完成; 病例收集由程凯与许俊萍完成; 数据分析由刘平完成; 江冬莲负责论文审阅。

通讯作者: 江冬莲, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复医学科. 2983467837@qq.com

收稿日期: 2017-02-09

修回日期: 2017-03-02

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy

同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤医院; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

Hong-Yi Yao, Xiang-Jie Liu, Kai Cheng, Ping Liu, Jun-Ping Xu, Dong-Lian Jiang

Hong-Yi Yao, Xiang-Jie Liu, Kai Cheng, Jun-Ping Xu, Dong-Lian Jiang, Department of Rehabilitation Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Ping Liu, Department of Orthopedics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Dong-Lian Jiang, Attending Physician, Department of Rehabilitation Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 39 Yanhu Avenue,

Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. 2983467837@qq.com

Received: 2017-02-09

Revised: 2017-03-02

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the preventive effect of early enteral nutrition combined with omeprazole on stress ulcer in patients with cerebral apoplexy.

METHODS

Fifty-two patients with cerebral apoplexy treated at our hospital from June 2013 to June 2016 were selected and randomly divided into a treatment group and a control group. The control group was given early enteral nutrition alone, and the treatment group was given early enteral nutrition combined with omeprazole. Gastric pH at 1 wk after treatment, length of hospital stay, bleeding time, stress ulcer incidence, mortality, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

Compared with the control group, mean nocturnal gastric pH and 24-h mean gastric pH were significantly increased and the incidence rates of nocturnal gastric pH < 4.0 and pH < 4.0 significantly decreased ($P < 0.05$); the length of hospital stay was significantly shorter; bleeding was significantly postponed; the incidence rates of stress ulcer and mortality were significantly decreased ($P < 0.05$); and the percentages of patients with fecal occult blood

and gastric occult blood were significantly decreased ($P < 0.05$) in the observation group. There was no significant difference in the incidence of insomnia, headache, or abnormal liver function between the two groups ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in SAS score between the two groups ($P > 0.05$); however, after treatment, SAS score was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Early enteral nutrition combined with omeprazole can effectively reduce the incidence of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy.

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

Key Words: Early enteral nutrition; Omeprazole; Cerebral apoplexy; Stress ulcer

Yao HY, Liu XJ, Cheng K, Liu P, Xu JP, Jiang DL. Early enteral nutrition combined with omeprazole for prevention of stress ulcer in patients with cerebral apoplexy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1016-1020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1016.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1016>

摘要

目的

探讨早期肠道营养联合奥美拉唑预防中风(脑卒中)患者并发应激性溃疡的效果。

方法

选取2013-06/2016-06华中科技大学附属梨园医院康复医学科收治的脑卒中患者52例为研究对象,随机分为治疗组与对照组,对照组患者单纯给予早期肠道营养预防,治疗组给予早期肠道营养联合奥美拉唑预防治疗,对比两组患者治疗1 wk后胃内pH值、住院时间、出血发生时间,并观察两组患者应激性溃疡发生率、死亡率,同时观察两组患者不良反应发生情况。

结果

与对照组对比,观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高,且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少($P < 0.05$);与对照组对比,观察组患者的住院时间明显缩短,出血发生时间明显推后,应

激性溃疡发生率及死亡率明显降低($P < 0.05$);与对照组对比,观察组患者的大便潜血率及胃液潜血率均明显降低($P < 0.05$);观察组与对照组患者失眠、肝功能异常、头痛的发生率对比无明显差异($P > 0.05$);治疗前,观察组与对照组患者的SAS评分无明显差异($P > 0.05$),治疗后,观察组患者的SAS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。

结论

在早期肠道营养的基础上联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者并发应激性溃疡的发生率,效果显著,值得临床推广。

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

关键词: 早期肠道营养; 奥美拉唑; 脑卒中; 应激性溃疡

核心提要: 本文通过对脑卒中患者给予早期肠内营养支持治疗的基础上,同时联用奥美拉唑进行全身支持治疗,改善胃黏膜血液循环,进而达到预防脑卒中患者并发应激性溃疡的效果。

姚弘毅, 柳湘洁, 程凯, 刘平, 许俊萍, 江冬莲. 中风患者并发应激性溃疡的联合治疗探索. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1016-1020 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1016.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1016>

0 引言

应激性溃疡主要是指机体在遭受重病、各类创伤及其他应激的情况下,引发胃十二指肠黏膜的溃疡、糜烂、渗血等病变,最后致使消化道穿孔、出血,并使患者的病情加重脑卒中患者因其中枢神经系统受到损伤,而发生一系列的应激反应,应激性溃疡为脑卒中患者常见的并发症之一,对患者的预后造成了严重的影响,导致死亡率增加,因此在治疗脑卒中的同时,积极预防应激性溃疡是改善脑卒中患者预后的关键^[1,2]。目前临床上对于预防脑卒中后应激性溃疡出血的常规方法为早期肠内营养,其具有操作简便、并发症少等优点,可有效保护胃肠的屏障功能,但其治疗疗效有限,仍有部分患者时长出现应激性溃疡伴出血^[3]。因此如何在早期肠道营养的基础上提高预防效果成为临床关注的问题。本次研究旨在对早期肠道营养联合奥美拉唑预防

■ 研究前沿

早期肠内营养联合奥美拉唑在预防脑卒中并发应激性溃疡中具有较好的效果,具有较高的临床应用价值,对于不同程度脑卒中患者预防应激性溃疡的效果还需要进一步深入研究。

■ 相关报道

近年来,国内大量文献报道脑卒中患者并发应激性溃疡与胃蛋白酶与胃酸的分泌增加有关。

■ 创新亮点

本研究不仅分析了联合治疗对脑卒中患者并发应激性溃疡的预防效果, 同时对胃内pH值、患者的预后、治疗前后焦虑情绪等进行了综合分析。

表 1 观察组与对照组患者治疗1 wk后胃内pH值对比 (n = 26)

分组	夜间平均胃内pH	24h平均胃内pH	夜间pH<4.0(%)	pH<4.0(%)
观察组	6.83 ± 0.51	6.93 ± 0.42	1.21 ± 0.72	2.11 ± 0.53
对照组	6.01 ± 0.62	6.01 ± 0.52	2.01 ± 0.52	3.11 ± 1.42
t值	4.892	6.313	7.915	3.936
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

脑卒中患者并发应激性溃疡的效果进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2016-06华中科技大学附属梨园医院收治的脑卒中患者52例为研究对象。纳入标准: 所有入选患者均符合脑卒中诊断标准^[4]; 所有患者住院时间大于1 wk; 均自愿参与本次研究, 签署知情同意书。排除标准: 排除不符合纳入标准的患者; 排除伴有其他胃肠道疾病的患者; 排除伴有凝血功能障碍的患者。52例患者随机分为观察组与对照组, 各26例。观察组患者男18例, 女8例, 年龄56-78岁, 平均年龄64.6岁±5.6岁, 脑出血7例, 脑梗死16例, 其他3例; 对照组患者男16例, 女10例, 年龄57-78岁, 平均年龄65.2岁±5.9岁, 脑出血9例, 脑梗死15例, 其他2例。两组患者的一般资料对比无显著差异(P>0.05)。本研究经华中科技大学同济医学院附属梨园医院伦理委员会批准通过。本研究所用肠内营养液瑞素由德国Fresenius Kabi Deutschland GmbH生产, 批准文号: 国药准字J20140075; 奥美拉唑由浙江亚太药业股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字H20040722。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗: 52例患者随机分为观察组与对照组, 对照组患者按神经内科的常规治疗, 包括血压控制、氧自由基清除, 保持患者住院环境的安静, 消除患者紧张的情绪, 对凝血或出血因素进行积极处理, 同时给予早期肠内营养支持: 肠内营养液经鼻胃管给予, 营养液的温度控制在36-39℃, 在鼻饲营养液后应用温水进行冲管, 以确保鼻胃管的通畅性。观察组患者在对照组的基础上联用奥美拉唑: 40 mg+100 mL 0.9%氯化钠注射液, 静脉滴注的方式给药, 2次/d。两组患者的均连续治疗14 d。在治疗1 wk后应用胃内检测仪(CTD-SYNECTICS)对患者24 h的胃酸强度进行监测。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者在治疗1 wk后胃酸强度, 其中包括夜间平均胃内pH值、24 h平均胃内pH值、夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率, 并记录两组患者住院时间、出血发生时间, 并观察两组患者应激性溃疡发生率、死亡率、大便潜血率、胃液潜血率对, 同时观察两组患者失眠、肝功能异常、头痛不良反应发生情况, 并应用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)对患者治疗前后焦虑情绪进行评估。

1.2.3 应激性溃疡诊断标准: 观察患者的粪便颜色与性状、呕吐物, 并进行潜血试验, 潜血试验结果显示阳性则为应激性溃疡^[5]。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行数据处理, 以mean±SD的形式表示计量资料, 经t检验分析, 以率的形式表示计数资料, 经χ²检验分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组患者治疗1 wk后胃内pH值对比 与对照组对比, 观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高, 且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少, 经比较, 观察组与对照组患者失眠(0.00 vs 3.84)、肝功能异常(3.84 vs 0.00)、头痛的发生率(7.69 vs 3.84), 差异无统计学意义(P<0.05, 表1)。

2.2 观察组与对照组患者住院时间、出血发生时间、应激性溃疡率及死亡率对比 与对照组对比, 观察组患者的住院时间明显缩短, 出血发生时间明显推后, 应激性溃疡发生率及死亡率明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。

2.3 观察组与对照组患者大便潜血率、胃液潜血率对比 与对照组对比, 观察组患者的大便潜血率明显降低(11.54% vs 30.77%), 胃液潜血率也明显降低(15.38% vs 38.46%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表3)。

2.4 安全性分析 经比较, 观察组与对照组患者

■ 应用要点

早期合理的肠内营养支持联合奥美拉唑对脑卒中患者, 不管是增强患者的机体免疫力、纠正代谢紊乱, 减轻经济负担, 预防消化道并发症, 改善预后, 都是具有显著效果的。

表 2 观察组与对照组患者住院时间、出血发生时间、应激性溃疡率及死亡率对比 [$n = 26, n(\%)$]

分组	住院时间(d)	出血发生时间(d)	应激性溃疡发生率	死亡率
观察组	17.26 ± 4.3	6.26 ± 2.59	3(11.54)	1(3.85)
对照组	24.31 ± 5.34	3.11 ± 1.23	7(26.92)	3(11.54)
t/χ^2 值	5.712	7.533	10.276	11.679
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 观察组与对照组患者大便潜血率、胃液潜血率对比 [$n = 26, n(\%)$]

分组	大便潜血率	胃液潜血率
观察组	3(11.54)	4(15.38)
对照组	8(30.77)	10(38.46)
χ^2 值	4.87	5.49
P 值	<0.05	<0.05

表 4 观察组与对照组患者不良反应发生率对比 [$n = 26, n(\%)$]

分组	失眠	肝功能异常	头痛
观察组	0(0.00)	1(3.84)	2(7.69)
对照组	1(3.84)	0(0.00)	1(3.84)
χ^2 值	0.912	1.331	0.869
P 值	>0.05	>0.05	>0.05

表 5 观察组与对照组患者SAS评分对比 ($n = 26$)

分组	治疗前	治疗后
观察组	45.50 ± 4.10	31.11 ± 5.20
对照组	45.97 ± 5.20	40.31 ± 8.90
t 值	0.459	5.839
P 值	>0.05	<0.05

失眠(0.00% vs 3.84%)、肝功能异常(3.84% vs 0.00%)、头痛的发生率(7.69% vs 3.84%), 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表4)。

2.5 观察组与对照组患者治疗前后焦虑情绪评分对比 治疗前, 观察组与对照组患者的SAS评分无明显差异($P > 0.05$), 治疗后, 观察组患者的SAS评分明显低于对照组($P < 0.05$, 表5), 表明观察组患者在治疗后焦虑情绪得到明显缓解。

3 讨论

应激性溃疡是由多种致病因素引发的特殊性消化道溃疡。脑卒中患者并发应激性溃疡是致使患者上消化道出血的最主要的原因。脑卒中

患者由于神经中枢系统受到损伤而引发一系列的应激反应, 而过度的交感神经刺激, 促使促肾上腺素释放, 进而肾上腺皮质激素的水平升高, 胃蛋白酶及胃酸的分泌增加^[6]。此外, 脑卒中患者由于颅内压过高而使血液中的胰多肽的水平升高, 胃酸的分泌上升, 也可致使应激性溃疡。有研究^[7,8]报道, 由于脑卒中患者下丘脑受到损伤性的刺激, 而是交感神经血管的收缩纤维出现麻痹, 导致血流瘀滞及血流缓慢, 致使消化道的黏膜糜烂, 而发生应激性溃疡。脑卒中患者并发应激性溃疡给患者的生命带来了严重的威胁, 随着医学治疗技术的不断进步, 临床学者对于预防脑卒中并发症进行了深入的研究, 认为采取合理有效的治疗措施, 降低脑卒中患者应激性溃疡发生率及病死率是综合治疗脑卒中患者的关键。

较多研究^[9-11]指出, 对脑卒中患者进行早期肠内营养支持, 有助于预防胃黏膜损伤的形成。此外适量的胃内容物可使胃肠蠕动增强, 进而使胃黏膜得到了保护, 并能促进胃黏膜的修复, 也可以使胃黏膜的防御作用得到增加。同时肠内营养液液也可以中和胃酸, 使胃内的pH值升高, 减少对胃黏膜的损伤。奥美拉唑是一种质子泵抑制剂, 可以通过抑制胃壁细胞上的 K^+ 、 H^+ ATP酶而发挥抑制胃酸形成的作用^[12-14]。奥美拉唑与 K^+ 、 H^+ ATP酶结合可致使其抗胃酸分泌的作用维持24 h以上, 适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、复合性胃溃疡、急性胃黏膜病变等急性上消化道出血的治疗^[15,16]。在本次研究中应用早期肠道营养联合奥美拉唑预防脑卒中患者并发应激性溃疡, 结果显示, 与对照组对比, 观察组患者夜间平均胃内pH、24 h平均胃内pH均明显升高, 且夜间pH<4.0及pH<4.0的发生率明显减少, 说明脑卒中患者在进行早期肠道营养支持的同时给予奥美拉唑, 可共同维护患者胃内pH值的正常, 防止胃黏膜损伤。在两组患者应激性溃疡发生率及病死

■名词解释

应激性溃疡: 主要是指机体在遭受重病、各类创伤及其他应激的情况下, 引发胃十二指肠黏膜的溃疡、糜烂、渗血等病变, 最后致使消化道穿孔、出血, 并使患者的病情加重脑卒中患者因其中枢神经系统受到损伤, 而发生一系列的应激反应。

同行评价

本文设计合理, 结果可靠, 值得鼓励, 可进一步深入研究.

率的分析中显示, 观察组患者的应激性溃疡发生率、死亡率、大便潜血率、胃液潜血率均低于对照组, 且住院时间短于对照组, 出血发生时间较对照组明显推后, 说明在早期肠内营养支持的同时联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者应激性溃疡的发生率及死亡率, 并有效缩短患者住院时间, 减轻患者经济压力. 在两组患者安全性分析中显示, 两组患者头痛、失眠、肝功能异常的发生率无明显差异, 说明奥美拉唑不会增加不良反应的发生率, 具有较高的安全性. 同时观察组患者在治疗后SAS评分明显低于对照组, 说明观察组患者的焦虑情绪得到较好的缓解.

总之, 在早期肠道营养的基础上联用奥美拉唑可有效降低脑卒中患者并发应激性溃疡的发生率, 效果显著, 值得临床推广.

参考文献

- 1 陈洁芳, 何旭东, 张力三, 胡兴越. 肠内序贯营养支持在重症卒中患者中的应用研究. 浙江大学学报医学版 2013; 42: 671-675
- 2 中华医学会神经病学分会脑血管病学组“卒中一级预防指南”撰写组. 中国卒中一级预防指南2010年. 中华神经科杂志 2011; 44: 282-288
- 3 马良. 早期肠内营养与肠外营养在防治昏迷患者应激性溃疡出血和感染的疗效对比. 实用医学杂志 2013; 29: 2713-2715
- 4 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 脑血管疾病分类. 中华神经科杂志 1996; 29: 376
- 5 潘田宗, 曹世植. 现代肠胃病学. 北京: 科学出版社,

- 1994: 951-955
- 6 黄恩伟. 早期肠道营养联合奥美拉唑预防重型颅脑损伤并发应激性溃疡出血的效果. 河北医药 2012; 34: 1038-1039
- 7 甘伟. 脑卒中患者早期胃肠内营养预防应激性溃疡的观察与护理. 河北医药 2010; 32: 2621
- 8 史雁. 早期胃肠道营养联合雷尼替丁预防重症脑卒中并发应激性溃疡出血的观察. 实用临床医学 2012; 13: 13-14
- 9 Sadr-Azodi O, Sundquist J, Ji J, Lundell L, Sundquist K. Risk of acute myocardial infarction and stroke after discharge from in-hospital care due to complicated and uncomplicated peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 461-466 [PMID: 21499109 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328346a559]
- 10 付刚. 泮托拉唑联合早期胃肠营养对脑出血并发应激性消化道溃疡出血的预防应用. 山西医药杂志 2014; 43: 1714-1715
- 11 余少雄, 苗雨露, 尹勇, 刘泽, 柳茂成, 黄国钦. 奥美拉唑镁肠溶片和注射用奥美拉唑钠在急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血患者中的疗效分析. 中国医学创新 2016; 13: 40-43
- 12 桑宏超, 刘彦娥. 探究早期肠内营养联合药膳预防脑卒中患者合并应激性溃疡出血的临床疗效观察及安全性评价. 成都中医药大学学报 2016; 39: 61-64
- 13 薛慎伍, 王辉. 老年性脑卒中吞咽障碍患者营养支持研究进展. 中国老年学杂志 2015; 35: 90-91
- 14 摆斌, 黄鹿. 质子泵抑制剂联合早期肠内营养防治脑卒中应激性溃疡临床研究. 中国实用神经疾病杂志 2015; 18: 14-16
- 15 余少雄, 苗雨露, 尹勇, 刘泽, 柳茂成, 黄国钦. 奥美拉唑镁肠溶片和注射用奥美拉唑钠在急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血患者中的疗效分析. 中国医学创新 2016; 13: 40-43
- 16 赵展, 李卜武, 叶欢乐, 翟华伟. 奥美拉唑联合谷氨酰胺预防应激性溃疡效果观察. 中国药师 2015; 18: 1750-1752

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》2011 年开始不再收取审稿费

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

超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究

周晶晶, 蔡菊芳

周晶晶, 蔡菊芳, 浙江省台州医院病理科 浙江省临海市 317000

周晶晶, 病理技师, 主要从事胃癌的临床病理方面的研究.

作者贡献分布: 周晶晶负责材料的组织、统计及书写; 蔡菊芳负责资料的收集与文章的校对工作.

通讯作者: 周晶晶, 病理技师, 317000, 浙江省临海市西门街 150号, 浙江省台州医院病理科. zhoujingjinglc@163.com
电话: 0576-85120120

收稿日期: 2017-02-09

修回日期: 2017-02-27

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-18

Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer

Jing-Jing Zhou, Ju-Fang Cai

Jing-Jing Zhou, Ju-Fang Cai, Department of Pathology, Zhejiang Taizhou Hospital, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jingjing Zhou, Pathological Technician, Department of Pathology, Zhejiang Taizhou Hospital, 150 Ximen Street, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. zhoujingjinglc@163.com

Received: 2017-02-09

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To investigate the clinicopathological features and survival of very elderly patients with

gastric cancer (GC), and to identify the factors influencing the survival of these patients.

METHODS

Four hundred and twenty-six GC patients treated at our hospital from February 2010 to May 2011 were divided into either a very-elderly age group ($n = 82$) or a non-very-elderly age group ($n = 344$) based on the age. Clinicopathological data and 1-, 3-, and 5-year survival were compared between the two groups. Clinical data for very elderly GC patients were analyzed with the multivariate COX proportional hazards model to identify the risk factors for the survival of these patients.

RESULTS

Age, hypertension, anemia, tumor diameter > 5 cm, well-differentiated tumor and transfusion ratio were significantly higher in the very-elderly age group than in the non-very-elderly age group ($P < 0.05$). The survival rates at 1, 3 and 5 years were 62.20%, 42.68% and 25.61%, respectively, for the very-elderly age group, and 75.00%, 54.94% and 36.34%, respectively, for the non-very-elderly age group. TNM stage III-IV, poor differentiation and transfusion were identified to be independent risk factors for the survival of very elderly GC patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Very elderly patients with GC tend to have high blood pressure, anemia, large tumor diameter and high transfusion ratio; however, poorly differentiated tumors are rare and the survival status is generally poor in these patients, perhaps mainly due to gender,

背景资料

近年来,我国超高龄胃癌(gastric cancer, GC)患者人数越来越多,GC患者的临床病理特征已较为明确,但超高龄患者的病理特征是否有别于普通GC患者尚不十分明确.

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

■ 研究前沿

目前,国内外有关超高龄GC患者的治疗存在较大争议,有学者认为超高龄并不影响手术治疗效果,但亦有学者认为,超高龄在很大程度上增加了手术难度和手术风险,部分患者可能因不耐受手术死亡,手术完成后部分超高龄患者可能因为各重要器官组织功能减退无法取得良好的临床获益。因此,明确超高龄GC患者的临床病理特征及其与生存状况的关系成了疾病治疗的重中之重。

hypertension, tumor diameter and TNM stage.

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

Key Words: Very elderly; Gastric cancer; Pathological characteristics; Survival status

Zhou JJ, Cai JF. Clinicopathological characteristics and survival of very elderly patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1021-1025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1021.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1021>

摘要

目的

探讨超高龄胃癌(gastric cancer, GC)患者的临床病理特征与生存状况,明确影响患者生存状况的相关因素。

方法

2010-02/2011-05浙江省台州医院收治的GC患者426例,依据年龄分为超高龄组和非超高龄组,比较两组患者的临床病理资料和1年、3年、5年生存率,并对超高龄GC患者的临床资料进行多因素COX比例风险模型分析。

结果

超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径>5 cm、高分化肿瘤、输血比例明显高于非超高龄组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。超高龄组82例,1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%;非超高龄组344例,1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%。男性、高血压、肿瘤直径>5 cm、TNM分期III-IV期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素($P<0.05$)。

结论

超高龄GC患者合并高血压、贫血、肿瘤直径及输血比例较大,但低分化肿瘤较少,生存状况普遍不佳,主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响。

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

关键词: 超高龄; 胃癌; 病理特征; 生存状况

核心提要: 超高龄胃癌患者合并高血压、贫血、肿瘤直径及输血比例较大,但低分化肿瘤

较少,生存状况普遍不佳,主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响。

周晶晶, 蔡菊芳. 超高龄胃癌的临床病理特征与生存状况研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1021-1025 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1021.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1021>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的恶性肿瘤,可通过直接浸润、血行转移腹膜转移、淋巴转移等途径扩散^[1,2]。近年来,我国超高龄GC患者人数越来越多,占总体的10%以上。目前,国内外有关超高龄GC患者的治疗存在较大争议,有学者认为超高龄并不影响手术治疗效果,但亦有学者认为,超高龄在很大程度上增加了手术难度和手术风险,部分患者可能因不耐受手术死亡,手术完成后部分超高龄患者可能因为各重要器官组织功能减退无法取得良好的临床获益^[3,4]。GC患者的临床病理特征已较为明确,但超高龄患者的病理特征是否有别于普通GC患者尚不十分明确。本研究对浙江省台州医院收治的超高龄GC患者的临床资料进行了全面分析,旨在明确超高龄GC患者的临床病理特征及影响患者生存状况的相关因素,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-02/2011-05浙江省台州医院收治的GC患者426例,依据年龄分为2组。超高龄GC患者82例,年龄82-91岁,平均年龄为85.2岁±4.1岁;非超高龄GC患者344例,年龄35-78岁,平均年龄为57.2岁±10.2岁。

纳入标准: (1)符合GC诊断标准,并经术后病理证实; (2)所有患者均签署知情同意书; (3)经浙江省台州医院伦理委员会批准同意。

排除标准: (1)心、肝、肾功能严重障碍; (2)认知障碍或意识障碍患者; (3)不愿参与研究者。

1.2 方法 收集入组患者的临床资料,包括年龄、性别、是否合并基础疾病、肿瘤直径、肿瘤部位、TNM分期、分化程度、手术方式等。记录两组患者的1年、3年、5年生存率。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析,计数结果比较采用 χ^2 检验,计量结果比较用 t 检验,采用Kaplan-Meier进行生存分析,相关因素进行多因素COX比例风险模型分析,

以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床病理特点比较 超高龄组患者的年龄为 85.24 ± 4.11 岁、合并高血压(48.78%)、贫血(47.56%)、肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ (92.68%)、高分化肿瘤(23.17%)、输血比例(19.51%)明显高于非超高龄组年龄为 57.21 ± 10.23 岁、合并高血压(20.35%)、贫血(32.27%)、肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ (59.88%)、高分化肿瘤(9.01%)、输血比例(5.23%), 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组患者的1年、3年、5年生存率比较 超高龄组82例, 1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%; 非超高龄组344例, 1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%(表2)。

2.3 影响超高龄GC患者生存状况的多因素COX比例风险模型分析 男性、高血压、肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ 、TNM分期III-IV期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素($P<0.05$, 表3)。

3 讨论

GC是一种消化系统恶性肿瘤, 多见于50岁以上中老年人群, 其发生与发展主要受地域环境、生活习惯、遗传及幽门螺杆菌感染影响^[5,6]。与中青年和老年患者相比, 超高龄患者的身体素质更差, 在手术治疗方面具有一定局限性, 但此类患者的临床病理特征与生存状况是否与非超高龄患者存在差异尚无统一定论, 国内外相关研究报道也较为少见。李建安^[7]在研究中提到, 在高龄GC患者中, 男性比例更高, 且患者预后与组织分化程度密切相关, 重视超高龄GC患者的临床病理特征对延长患者生存时间具有重要意义。宋国栋等^[8]对533例GC患者的临床资料进行了回顾性分析, 结果发现80岁以上高龄患者和80岁以下普通患者的术前合并基础疾病、病理分化程度及贫血比例存在显著差异, 但二者的生存率和并发症发生率并无明显不同, 其中TNM分期是影响80岁以上高龄患者生存状况的唯一独立危险因素。姚永庭等^[9]认为, 高龄GC患者的临床病理特征与非高龄患者存在显著差异, 且高龄患者的生存状况受TNM分期、手术方式等因素影响。上述研

究报道证实高龄GC患者的病理特征确与其他患者存在一定差异, 且部分指标对患者预后产生了独立性影响。本研究共纳入GC患者426例, 其中超高龄GC患者82例, 占总体的19.25%。为了明确超高龄患者的临床病理特征, 我们对超高龄和非超高龄患者的临床资料进行了对比性分析, 结果如下。

本研究数据显示, 超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ 、高分化肿瘤、输血比例明显高于非超高龄组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示超高龄GC患者合并心脑血管疾病的比例更高, 贫血风险和对输血的需求更大。与非超高龄患者相比, 超高龄组患者的肿瘤直径更大, 但分化程度也更高。这是因为, 随着年龄的不断增长, GC患者的器官功能会呈现出明显减退趋势, 合并心脑血管基础疾病的风险也就随之增加^[10,11]。由于GC的临床表现并不具有特异性, 超高龄患者在未患GC前即有可能出现腹痛、腹胀、消化不良等症状, 因此多数超高龄患者及其家属在GC发病早期并未及时到院就诊。至GC晚期, 患者出现特异性GC症状时, 癌灶已经生长至一定程度, 因此癌灶直径往往较大^[12,13]。本组病例显示, 超高龄组82例, 1年、3年、5年生存率分别为62.20%、42.68%、25.61%; 非超高龄组344例, 1年、3年、5年生存率分别为75.00%、54.94%、36.34%, 两组患者的生存率存在显著差异, 考虑与老年患者易发生呼吸困难、感染等不良事件有关。但亦有学者认为, 年龄并不直接影响患者的远期生存率。多因素COX回归分析结果显示, 男性、高血压、肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ 、TNM分期III-IV期、低分化、输血是影响超高龄GC患者生存状况的独立危险因素($P<0.05$)。男性进入COX回归模型可能是因为男性患者中吸烟、饮酒的比例更高, 在一定程度上影响治疗效果。合并高血压的超高龄患者的血流动力学紊乱, 能够导致胃肠道供血不足, 从而影响抗肿瘤治疗效果^[14,15]。癌灶面积越大, 越容易发生扩散和转移, 因此临床上应高度重视肿瘤直径超过 5 cm 的超高龄GC患者, 密切监测患者的生命体征, 并进行及时有效的干预, 避免癌灶进一步扩大。对于TNM分期III-IV期患者来说, 癌灶转移风险明显升高, 直接浸润和淋巴结转移的风险明显升高, 临床预后普遍不佳。虽然超高龄患者的分化程度优于普通患

■ 相关报道

李建安在研究中提到, 在超高龄GC患者中, 男性比例更高, 且患者预后与组织分化程度密切相关, 重视超高龄GC患者的临床病理特征对延长患者生存时间具有重要意义。宋国栋等人对533例GC患者的临床资料进行了回顾性分析, 结果发现80岁以上高龄患者和80岁以下普通患者的术前合并基础疾病、病理分化程度及贫血比例存在显著差异, 但二者的生存率和并发症发生率并无明显不同, 其中TNM分期是影响80岁以上高龄患者生存状况的唯一独立危险因素。姚永庭等人认为, 高龄GC患者的临床病理特征与非高龄患者存在显著差异, 且高龄患者的生存状况受TNM分期、手术方式等因素影响。上述研究报道证实高龄GC患者的病理特征确与其他患者存在一定差异, 且部分指标对患者预后产生了独立性影响。

■创新亮点

超高龄组患者的年龄、合并高血压、贫血、肿瘤直径>5 cm、输血比例虽然明显高于非超高龄患者,但肿瘤分化程度较高,较非超高龄患者更为稳定.

表 1 两组患者的临床病理特点比较 *n*(%)

指标	超高龄组(<i>n</i> = 82)	非超高龄组(<i>n</i> = 344)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	85.24 ± 4.11	57.21 ± 10.23	2.415	0.016
性别			3.784	0.057
男	58(70.73)	224(65.12)		
女	24(29.27)	120(34.88)		
合并高血压			5.203	0.021
是	40(48.78)	70(20.35)		
否	42(51.22)	274(79.65)		
合并糖尿病			2.702	0.101
是	12(14.63)	41(11.92)		
否	70(85.37)	303(88.08)		
贫血			5.782	0.017
是	39(47.56)	111(32.27)		
否	43(52.44)	233(67.73)		
肿瘤直径			4.392	0.037
≤5 cm	6(7.32)	138(40.12)		
>5 cm	76(92.68)	206(59.88)		
肿瘤部位			2.035	0.156
胃底	18(21.95)	79(22.97)		
胃体	42(51.22)	178(51.74)		
幽门	22(26.83)	87(25.29)		
病灶数目			1.892	0.168
单发	78(95.12)	329(95.64)		
多发	4(4.88)	15(4.36)		
TNM分期			1.579	0.203
I – II	32(39.02)	154(44.77)		
III–IV	50(60.98)	190(55.23)		
分化程度			6.604	0.011
高分化	19(23.17)	31(9.01)		
中分化	17(20.73)	72(20.93)		
低分化	46(56.10)	241(70.06)		
输血			4.458	0.034
是	16(19.51)	18(5.23)		
否	66(80.49)	326(94.77)		
手术方式			1.412	0.211
微创	23(28.05)	120(34.88)		
开腹	59(71.95)	224(65.12)		
手术程度			0.687	0.365
根治性	45(54.88)	178(51.74)		
姑息性	37(45.12)	166(48.26)		
手术切缘			1.398	0.225
阳性	2(2.44)	1(0.29)		
阴性	80(97.56)	343(99.71)		
脉管瘤栓			1.376	0.237
是	14(17.07)	51(14.83)		
否	68(82.93)	293(85.17)		

■应用要点

本研究的结果为超高龄GC患者的临床干预和预后判断提供了一定的参考数据,更具有针对性.

者,但低分化癌仍是影响患者生存状况的独立危险因素,对于此类患者,临床上应考虑进行综合性治疗.输血虽然能够改善患者的贫血症

状,但可能会对患者的免疫功能造成负面影响,从而增加手术风险,影响治疗效果.
总之,超高龄GC患者合并高血压、贫

表 2 两组患者的1年、3年、5年生存率比较 $n(\%)$

分组	n	1年生存率	3年生存率	5年生存率
超高龄组	82	51(62.20)	35(42.68)	21(25.61)
非超高龄组	344	258(75.00)	189(54.94)	125(36.34)
χ^2	—	4.793	9.367	3.915
P 值	—	0.027	0.001	0.041

表 3 影响超高龄胃癌患者生存状况的多因素COX比例风险模型分析

因素	β	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
男性	0.699	0.289	5.856	0.016	2.011	1.142–3.541
高血压	0.699	0.308	5.166	0.023	2.012	1.101–3.677
肿瘤直径>5 cm	0.972	0.373	6.812	0.009	2.644	1.274–5.487
TNM分期III–IV期	0.584	0.208	7.890	0.005	1.793	1.193–2.695
低分化	0.661	0.320	4.275	0.039	1.937	1.035–3.625
输血	1.079	0.545	3.921	0.048	2.942	1.011–8.561

血、肿瘤直径及输血比例较大, 但低分化肿瘤较少, 生存状况普遍不佳, 主要受性别、高血压、肿瘤直径、TNM分期等因素的影响。

4 参考文献

- 1 王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后. 世界华人消化杂志 2016; 24: 759-764
- 2 Hu WQ, Fang M, Zhao HL, Yan SG, Yuan JP, Peng CW, Yang GF, Li Y, Li JD. Tumor invasion unit in gastric cancer revealed by QDs-based in situ molecular imaging and multispectral analysis. *Biomaterials* 2014; 35: 4125-4132 [PMID: 24529897 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.059]
- 3 陆晨, 燕敏, 李琛, 严超, 姚学新, 陈敏明, 冯润华, 毕任达, 刘文韬, 朱正伦, 朱正纲. 老年胃癌患者临床病理特征与术后并发症危险因素的分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 514-521
- 4 丁友宏, 胡鹏涛, 严士光, 李向阳. 超高龄胃癌患者的外科诊治体会. 现代仪器与医疗 2016; 22: 44-46
- 5 蔡嵘, 任刚. 胃癌影像学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1783-1790
- 6 Jin X, Hu X, Wang Q, Wang K, Yao Q, Tang G, Chu PK. Multifunctional cationic polymer decorated and drug intercalated layered silicate (NLS) for early gastric cancer prevention. *Biomaterials* 2014; 35: 3298-3308 [PMID: 24439413 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.040]
- 7 李建安. 高龄胃癌患者的临床特征及预后影响因素. 海南医学院学报, 2014; 20: 483-486
- 8 宋国栋, 沈洪, 王力, 李盟, 李强, 牛远杰. 80岁以上高龄胃癌患者的临床病理及预后分析. 中华普通外科杂志 2016; 31: 463-467
- 9 姚永庭, 王海平, 王建飞. 高龄胃癌患者的临床和病理特征及其预后的影响因素. 中华全科医学 2015; 13: 1034-1036
- 10 Fisher SB, Fisher KE, Squires MH, Patel SH, Kooby DA, El-Rayes BF, Cardona K, Russell MC, Staley CA, Farris AB, Maithel SK. HER2 in resected gastric cancer: Is there prognostic value? *J Surg Oncol* 2014; 109: 61-66 [PMID: 24122802 DOI: 10.1002/jso.23456]
- 11 Yu J, Hu J, Huang C, Ying M, Peng X, Wei H, Jiang Z, Du X, Liu Z, Liu H, Li G. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1144-1149 [PMID: 23850088 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021]
- 12 Mita K, Ito H, Hashimoto M, Murabayashi R, Asakawa H, Nabetani M, Koizumi K, Hayashi T, Fujino K. Postoperative complications and survival after gastric cancer surgery in patients older than 80 years of age. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 2067-2073 [PMID: 24091911 DOI: 10.1007/s11605-013-2364-5]
- 13 高洪宇, 兰秀文, 李森, 薛英威. 75岁以上老年胃癌患者的临床病理特点及预后分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 522-525
- 14 Jin ZX, Ma YY, Wang XY, Li LJ, Zheng ZQ. Treatment selection for gastric cancer with portal hypertension: clinical management. *Gastric Cancer* 2014; 17: 302-309 [PMID: 23812903 DOI: 10.1007/s10120-013-0276-4]
- 15 Zhang ZY, Zhou ZQ, Zhou GW. Outcomes of surgical approaches for gastric cancer with portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1348-1352 [PMID: 25244416 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000213]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



同行评价

本文探讨超高龄GC患者的临床病理特征与生存状况, 明确影响患者生存状况的相关因素, 对426例GC患者进行分析. 该课题立意清晰, 实验设计合理, 数据分析准确可靠, 讨论层次清晰, 论文的书写严谨流畅, 参考文献合理新颖.

右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用

刘力, 王瑞春, 吴超双, 王伟

背景资料

射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA) 在操作过程中, 由于消融灶处高温也会引起患者一系列的应激反应, 常导致患者烦躁、高热、大汗、腹痛等不适, 造成了极大的痛苦和恐惧。

刘力, 宁海县第一医院麻醉科 浙江省宁波市 315600

王瑞春, 吴超双, 王伟, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

刘力, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究。

基金项目: 宁波市第二医院华美研究基金资助项目, No. 2016HMKY28.

作者贡献分布: 此课题由王瑞春设计; 研究过程由刘力与吴超双完成; 数据分析由王伟完成; 写作由刘力与王伟共同完成。

通讯作者: 王伟, 主治医师, 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: 2017-02-07
修回日期: 2017-03-10
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-04-18

Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors

Li Liu, Rui-Chun Wang, Chao-Shuang Wu, Wei Wang

Li Liu, Department of Anesthesiology, First Hospital of Ninghai County, Ningbo 315600, Zhejiang Province, China

Rui-Chun Wang, Chao-Shuang Wu, Wei Wang, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Huamei Research Fund of Ningbo Second Hospital, No. 2016HMKY28.

Correspondence to: Wei Wang, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Ningbo Second Hospital, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2017-02-07
Revised: 2017-03-10

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy and safety of dexmedetomidine during radiofrequency ablation (RFA) of liver tumors.

METHODS

Sixty patients who would undergo RFA for liver tumors were randomly allocated to two groups to receive either dexmedetomidine (group D) or propofol (group P). Both groups received continuous infusion of remifentanyl for pain control. The general clinical data of patients, intraoperative vital signs, operative time, total dose of intraoperative remifentanyl, anesthesia effects, anesthesia awakening time and major adverse anesthesia events were recorded and compared between the two groups.

RESULTS

The general clinical data of patients, intraoperative vital signs, operative time, anesthesia effects and anesthesia awakening time showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Compared with group P, the total dose of intraoperative remifentanyl and the incidence of respiratory depression were significantly reduced in group D ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with propofol, dexmedetomidine provides better respiratory stability and reduces opioid consumption and the incidence

同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

of adverse events in patients undergoing RFA for liver tumors.

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

Key Words: Radiofrequency ablation; Dexmedetomidine; Sedation

Liu L, Wang RC, Wu CS, Wang W. Efficacy of dexmedetomidine during radiofrequency ablation of liver tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1026-1030 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1026.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1026>

摘要

目的

探讨右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术(radiofrequency ablation, RFA)应用的安全性和有效性。

方法

择期行肝脏肿瘤RFA手术患者60例,按随机数字表法分成两组,右美托咪啶组(D组)和丙泊酚组(P组),两组术中均靶控输注瑞芬太尼镇痛。记录患者术前一般临床资料、术中生命体征变化、手术时间、瑞芬太尼用量、麻醉效果评估、术后苏醒时间以及麻醉相关不良事件的发生情况。

结果

两组患者一般临床资料、术中生命体征变化、手术时间、麻醉效果优良率及术后苏醒时间的比较差异无统计学意义($P>0.05$);与P组比较,D组患者术中瑞芬太尼用量明显减少,术中呼吸抑制的发生率明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

在肝脏肿瘤RFA中,右美托咪啶可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率,值得临床推广。

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

关键词: 射频消融; 右美托咪啶; 镇静

核心提要: 右美托咪啶与丙泊酚相比患者术中气道更稳定,且能减少阿片类药物的使用,术中生命体征没有明显波动;在镇静、镇痛和患者配合手术上右美托咪啶比丙泊酚更有优势。

刘力, 王瑞春, 吴超双, 王伟. 右美托咪啶在肝脏肿瘤射频消融手术中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1026-1030 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1026.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1026>

0 引言

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种治疗各种器官(肺脏、肾脏、肝脏等)良恶性肿瘤安全有效的方法^[1-3],尤其对于不能手术切除的肝脏肿瘤,RFA是一种替代治疗方案^[4],因其具有创伤小、疗效确切、可重复治疗及住院时间短等优点已被患者广泛接受;但在操作过程中,由于消融灶处高温也会引起患者一系列的应激反应,常导致患者烦躁、高热、大汗、腹痛等不适,造成了极大的痛苦和恐惧。目前临床最常用的麻醉方式为穿刺部位局部麻醉联合静脉全身麻醉^[5],而右美托咪啶具有镇静和镇痛双重作用,且无呼吸抑制,已广泛应用于临床麻醉^[6]。因此,本研究拟观察右美托咪啶在肝脏肿瘤RFA应用的安全性和有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-09/2016-12宁波市第二医院择期行肝脏肿瘤RFA的患者60例;美国麻醉医师协会麻醉分级 I - II 级,年龄 ≤ 65 岁;排除标准:窦性心动过缓或房室传导阻滞,有阿片类药物过敏史,严重心、肺、脑血管疾病史,术前48 h使用镇痛、镇静药物,精神疾病病史患者。本研究均与患者或其家属签署知情同意书。利用随机数字表将入选病例分为两组:右美托咪啶组(D组)和丙泊酚(P组),每组各30例。

1.2 方法

1.2.1 麻醉: 患者进入手术室后,开放外周静脉,予面罩吸氧(5 L/min);常规监护心电图、血压(blood pressure, BP)、指脉搏血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂)以及脑电双频谱指数(bispectral index, BIS);D组患者静脉泵注右美托咪啶,负荷量1 $\mu\text{g/kg}$ (4 $\mu\text{g/mL}$)10 min泵完,并按0.2-0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续泵注至术毕;P组患者静脉靶控输注丙泊酚,维持血浆浓度0.5-1.5 $\mu\text{g/mL}$;两组均静脉靶控输注瑞芬太尼镇痛,维持血浆浓度1-2 ng/mL ;阶梯给药逐步上调靶浓度至患者入睡,维持BIS值在65-80^[7]。术中如果BP异常变化($<$ 基础值的30%或 $>$ 基础值的30%)和心率(heart rate, HR)异常变化($<$ 50次/min

■ 研究前沿

肝脏肿瘤RFA常需要患者体位变动或配合吸摒气以更好地显露肿瘤位置,因此需要术中患者保留自主呼吸、舒适无痛且能配合手术者指令,故在临床中多采用非气管插管全身麻醉。

■ 相关报道

右美托咪啶可作用于蓝斑核,通过激动突触前膜 α_2 受体,活化钾离子通道、促进钾离子外流,抑制钙离子电压门控通道,终止疼痛信号的传导,可减少阿片类药物的用量。术中和术后应用右美托咪啶都能减轻手术患者的疼痛。

■ 创新盘点

丙泊酚复合阿片类的非气管插管全身麻醉常导致患者循环、呼吸抑制,或因患者镇静过度而无法配合手术吸气的要求,给麻醉管理带来一定困难。而右美托咪啶具有镇静和镇痛双重作用,且无呼吸抑制。

表 1 两组患者一般资料、手术时间、术后唤醒时间及瑞芬太尼用量的比较 (n = 30, mean ± SD)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	手术时间(min)	术后唤醒时间(min)	瑞芬太尼用量(μg)
D组	17/13	54.4 ± 8.3	22.4 ± 3.5	23.6 ± 5.7	3.5 ± 1.3	68.4 ± 15.5 ^a
P组	19/11	56.1 ± 7.7	23.5 ± 3.8	21.7 ± 6.1	4.7 ± 2.1	86.7 ± 18.1

^aP<0.05 vs P组。BMI: 体质指数。

表 2 两组患者各时点MAP、HR和SpO₂的比较 (n = 30, mean ± SD)

项目	分组	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MAP(mmHg)	D组	93.5 ± 14.7	84.7 ± 11.2	83.8 ± 10.4	85.3 ± 12.7	86.4 ± 11.5
	P组	94.9 ± 15.1	87.3 ± 10.4	85.6 ± 12.8	84.9 ± 13.1	88.5 ± 10.3
HR(次/min)	D组	71.0 ± 12.8	67.3 ± 10.5	65.8 ± 11.3	68.6 ± 10.7	66.7 ± 11.4
	P组	72.9 ± 11.9	70.3 ± 12.4	68.7 ± 10.9	69.7 ± 11.6	71.5 ± 12.3
SpO ₂ (%)	D组	97.7 ± 1.8	99.7 ± 0.6	99.2 ± 1.1	99.3 ± 0.9	99.4 ± 0.5
	P组	98.1 ± 1.6	99.5 ± 0.7	99.3 ± 0.7	98.9 ± 1.2	99.2 ± 0.7

MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SpO₂: 指脉搏血氧饱和度。

或>100次/min), 予心血管活性药物处理; 出现呼吸抑制(呼吸频率<8次/分)及低氧血症(SpO₂<90%)时行面罩加压辅助呼吸, 不能改善者或麻醉效果差体动干扰手术者, 改气管插管全身麻醉。术毕待患者清醒, 呼吸循环稳定, 定向力恢复后送回病房。

1.2.2 手术: 手术者采用Olympus射频消融治疗仪CelonPower系统, 使用CelonProSurge电极针, 根据肿瘤大小决定电极针型号, 穿刺点给予局部麻醉后, 在B超引导下完成穿刺后开始消融治疗。

1.2.3 观察指标及评分标准: (1)分别记录患者入室(T₀)、手术开始时(T₁)、手术至5 min时(T₂)、手术结束时(T₃)及患者苏醒时(T₄)各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、HR、SpO₂; (2)记录患者一般临床资料、手术时间、瑞芬太尼用量、麻醉效果评估^[8](优: 术中安静无肢动; 良: 术中偶有呻吟或轻微体动; 差: 术中表情痛苦, 体动明显, 影响手术), 以及术后唤醒时间(手术结束到呼唤睁眼); (3)记录术中及术后麻醉相关不良事件的发生情况, 如舌后坠、体动反应、呼吸抑制、低氧血症及恶心呕吐、嗜睡等。

统计学处理 采用SPSS20.0软件包进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 组内比较采用ANOVA方差分析, 计数资料比较采用χ²检验或Fisher确切概率法, P<0.05

为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料、手术时间、术后唤醒时间及瑞芬太尼用量的比较 两组患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、手术时间、术后唤醒时间的比较差异无统计学意义(P>0.05); 与P组比较, D组患者术中瑞芬太尼用量明显减少, 差异有统计学意义(P<0.0, 表1)。

2.2 两组患者各时间点MAP、HR和SpO₂比较 两组患者入室(T₀)、手术开始时(T₁)、手术至5 min时(T₂)、手术结束时(T₃)及苏醒时(T₄)的MAP、HR、SpO₂无明显统计学差异(P>0.05, 表2)。

2.3 两组患者麻醉相关不良事件及麻醉效果的比较 与P组比较, D组术中呼吸抑制的发生率明显减少, 差异有统计学意义(P<0.05); 其余麻醉相关不良事件及麻醉效果比较差异未见统计学差异(P>0.05, 表3)。

3 讨论

肝脏肿瘤RFA常需要患者体位变动或配合吸氧以更好地显露肿瘤位置, 因此需要术中患者保留自主呼吸、舒适无痛且能配合手术者指令, 故在临床中多采用非气管插管全身麻醉^[9], 但此方法常导致患者循环、呼吸抑制, 或因患者镇静过度而无法配合手术吸氧气的要求, 给

■ 应用要点

右美托咪啶联合靶控输注瑞芬太尼应用于肝脏肿瘤RFA可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率, 值得临床推广。

表 3 两组患者麻醉相关不良事件及麻醉效果的比较 ($n = 30$)

分组	术中不良事件				术后不良事件			麻醉效果		
	舌后坠	体动反应	呼吸抑制	低氧血症	恶心	呕吐	嗜睡	优	良	差
D组	1	3	1 ^a	1	1	0	6	25	5	0
P组	4	2	7	2	3	1	2	26	4	0

^a $P < 0.05$ vs P组。

麻醉管理带来一定困难。

丙泊酚起效迅速、半衰期短, 是临床常用的麻醉镇静药物, 但当复合阿片类药物时会产生明显呼吸抑制作用。大量研究证实, 阿片类药物作用于呼吸中枢可产生剂量依赖性的呼吸抑制, 还能减少潮气量、降低呼吸频率以及抑制CO₂对呼吸中枢的兴奋作用^[10,11], 短时间内输注大量的瑞芬太尼还能引起胸壁僵硬导致呼吸停止, 虽然发生率低, 但是一旦发生需要立即气管插管抢救, 困难气道患者可能会造成严重后果^[12]; 大剂量的瑞芬太尼还可能增加术后痛觉超敏的发生率^[13]。本研究中, P组患者术中瑞芬太尼用量明显高于D组, 且呼吸抑制发生率也明显高于D组, 推测患者呼吸抑制的发生可能与瑞芬太尼用量有关。

右美托咪啶是一种新型的 α_2 肾上腺素受体激动剂, 具有受体高度选择性, 表现在其亲和力和约相当于可乐定的8倍, 可作用于蓝斑核, 通过激动突触前膜 α_2 受体, 活化钾离子通道、促进钾离子外流, 抑制钙离子电压门控通道, 终止疼痛信号的传导, 可减少阿片类药物的用量^[14,15]。也有研究^[16]显示, 术中和术后应用右美托咪啶都能减轻手术患者的疼痛。本研究结果显示, 右美托咪啶与丙泊酚相比术中气道更稳定, 且能减少阿片类药物的使用, 术中生命体征没有明显波动; 在镇静、镇痛和患者配合手术上右美托咪啶比丙泊酚更有优势。

总之, 右美托咪啶可以提供更好的气道管理并且减少术中阿片类药物的用量及相关不良反应的发生率, 值得临床推广。

4 参考文献

- Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, Schuchert MJ, Gilbert S, Christie NA, Landreneau RJ. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 857-864 [PMID: 17903496 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.060]

- Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-459 [PMID: 19065676 DOI: 10.1002/hep.22648]
- Siegel C. Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation--preliminary results. *J Urol* 2005; 174: 867 [PMID: 16093972 DOI: 10.1097/S0022-5347(01)68431-3]
- Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, Tuorto S, Allen PJ, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Fong Y. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg* 2013; 148: 597-601 [PMID: 23699996 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1431]
- 刘晓艳, 王海燕, 孙莉. 雷米芬太尼复合丙泊酚在肝脏肿瘤射频消融术麻醉中的应用. *中华临床医师杂志* 2012; 6: 3383-3385
- Wu W, Chen Q, Zhang LC, Chen WH. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Int Med Res* 2014; 42: 516-522 [PMID: 24514431 DOI: 10.1177/0300060513515437]
- 周蓉, 万政佐, 张蔚青, 郑晋伟. 胸椎旁神经阻滞在肝脏肿瘤射频消融手术的应用. *中国现代医生* 2015; 53: 95-98
- 刘英华, 范志毅, 金云玉. 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1165-1169
- Wang W, Feng L, Bai F, Zhang Z, Zhao Y, Ren C. The Safety and Efficacy of Dexmedetomidine vs. Sufentanil in Monitored Anesthesia Care during Burr-Hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: A Retrospective Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2016; 7: 410 [PMID: 27857689 DOI: 10.3389/fphar.2016.00410]
- Zhang Z, Zhang C, Zhuang J, Xu F. Contribution of central μ -receptors to switching pulmonary C-fibers-mediated rapid shallow breathing into an apnea by fentanyl in anesthetized rats. *Brain Res* 2012; 1469: 73-81 [PMID: 22759907 DOI: 10.1016/j.brainres.2012.06.028]
- 闫琦, 冯艺. 等效镇痛剂量瑞芬太尼、舒芬太尼和芬太尼的镇静效应和不良反应的比较. *中华麻醉学杂志* 2012; 32: 853-856
- Lynch RE, Hack RA. Methadone-induced rigid-chest syndrome after substantial overdose. *Pediatrics* 2010; 126: e232-e234 [PMID: 20587670 DOI: 10.1542/peds.2009-3243]
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:

■名词解释

射频消融术(RFA): 是一种治疗各种器官(肺脏、肾脏、肝脏等)良恶性肿瘤安全有效的方法, 尤其对于不能手术切除的肝脏肿瘤, 是一种替代治疗方案。

■同行评价

本文题目简明切题, 立意较新颖, 实验数据较详实, 统计学方法选用得当, 结果较可靠, 有一定的参考价值.

- 409-417 [PMID: 10910490]
- 14 Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 197-203 [PMID: 24463478 DOI: 10.1097/EJA.000000000000011]
- 15 Ren C, Chi M, Zhang Y, Zhang Z, Qi F, Liu Z. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A CONSORT-Pro prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1348 [PMID: 26266386 DOI: 10.1097/MD.0000000000001348]
- 16 Baba Y, Kohase H, Oono Y, Fujii-Abe K, Arendt-Nielsen L. Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 1137-1147 [PMID: 22392567 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00129.x]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察

卢勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利

卢勇, 毕铁男, 张锐利, 浙江省台州医院胃肠外科 浙江省临海市 317000

郭敏慧, 浙江省台州医院妇产科 浙江省临海市 317000

卢勇, 主治医师, 主要从事功能性胃肠疾病的诊断与治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由卢勇、郭敏慧、毕铁男及张锐利设计; 临床资料由卢勇收集整理; 数据分析与论文写作由卢勇、毕铁男及张锐利完成; 文章修改及审阅由卢勇完成。

通讯作者: 张锐利, 主任医师, 317000, 浙江省临海市西门街150号, 浙江省台州医院胃肠外科。luyong@enzemed.com

收稿日期: 2016-12-19

修回日期: 2017-03-09

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Yong Lu, Min-Hui Guo, Tie-Nan Bi, Rui-Li Zhang

Yong Lu, Tie-Nan Bi, Rui-Li Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Min-Hui Guo, Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rui-Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, 150 Ximen Street, Linhai 317000, Zhejiang Province, China. luyong@enzemed.com

Received: 2016-12-19

Revised: 2017-03-09

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

To assess the therapeutic effects of flupentixol and melitracen tablets combined with *Saccharomyces boulardii* on patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS

From January 2014 to January 2015, 75 diarrhea-predominant IBS patients treated at our hospital were randomly divided into a control group ($n = 37$) and an observation group ($n = 38$). Flupentixol and melitracen was administrated in both groups, and *Saccharomyces boulardii* was added in the observation group. The treatment course was 4 wk. Gastrointestinal symptoms and mood disorders were evaluated before treatment and 4 wk after treatment. Adverse reactions were also recorded.

RESULTS

The patients randomized into the observation group experienced a greater reduction in symptom scores and Bristol stool scale score compared with those in the control group ($P < 0.05$), and the rate of improvement of gastrointestinal symptoms was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 4 wk after treatment, the improvement of the Hamilton

背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是临床常见的消化系统功能性疾病, 常以腹部不适伴有腹痛和排便习惯改变为主要临床表现。目前IBS的发病机制尚不完全明确, 多数研究认为其发病与肠道菌群紊乱、精神心理因素、肠道炎症、胃肠道动力改变等因素有关。

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; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研究前沿

布拉氏酵母菌可有效控制大部分合并焦虑抑郁状态的腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的胃肠道症状, 而且随着服药时间的延长, 其有效率有上升趋势。研究显示小剂量氟哌噻吨美利曲辛有助于缓解肠易激综合征患者的焦虑抑郁状态。

Depression Scale score and the Hamilton Anxiety Scale score was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the rate of adverse events between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* could improve the anxiety and depression symptoms and gastrointestinal symptoms in patients with diarrhea-predominant IBS. The efficacy of combined treatment is better than flupentixol and melitracen alone.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Flupentixol and melitracen; *Saccharomyces boulardii*

Lu Y, Guo MH, Bi TN, Zhang RL. Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with *Saccharomyces boulardii* in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1031-1036 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1031.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1031>

摘要

目的

观察氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的疗效。

方法

采用随机数表法将75例IBS-D患者分成观察组(38例)和对照组(37例)。两组患者均口服氟哌噻吨美利曲辛, 其中观察组加用布拉酵母菌, 疗程均为4 wk。治疗4 wk时进行胃肠道症状和情绪障碍评估, 并观察不良反应。

结果

(1)观察组患者粪便性状评分、IBS-D症状评分(包括腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分)均低于对照组患者, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 观察组患者的胃肠道症状改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (2)观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均 $P < 0.05$), 同时观察组患者的抑郁评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (3)观察组患者焦虑评分低于

对照组患者(均 $P < 0.05$), 同时观察组患者的焦虑评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (4)两组患者不良反应发生率差异无统计学意义。

结论

氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗不仅可明显改善IBS-D患者的消化道症, 而且还可有效改善患者的焦虑抑郁症状, 其疗效优于单用氟哌噻吨美利曲辛。

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

关键词: 肠易激综合征; 布拉酵母菌; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提要: 氟哌噻吨美利曲辛可改善腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者的焦虑及抑郁状态, 布拉氏酵母菌可保持IBS-D患者肠道菌群的相对平衡, 两者联合不仅缓解患者的焦虑及抑郁状态, 而且能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状。

卢勇, 郭敏慧, 毕铁男, 张锐利. 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1031-1036 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1031.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1031>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的消化系统功能性疾病, 常以腹部不适伴有腹痛和排便习惯改变为主要临床表现, 目前IBS的发病机制尚不完全明确, 多数研究^[1]认为其发病与肠道菌群紊乱、精神心理因素、肠道炎症、胃肠道动力改变等因素有关。临床上对于腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者多采用止泻、解痉等对症治疗, 然而许多患者经上述相关治疗后仍未取得满意的效果。因此本研究采用氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗IBS-D患者, 并观察其疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均为浙江省台州医院2014-01/2015-01期间, 在胃肠外科门诊及住院部确诊的IBS患者75例, 其中女性46例, 男性29

■ 相关报道

彭涛等研究显示氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌不仅可以改善IBS-D患者的焦虑抑郁症状, 而且还可有效改善患者的消化道症状, 效果明显优于单用布拉酵母菌及单用氟哌噻吨美利曲辛治疗, 不良反应较少。

例, 年龄范围33-59岁, 平均年龄 46.2 ± 15.3 岁。入选标准: 年龄18-60岁, 男女不限, 符合罗马III IBS诊断标准^[2], 病程 ≥ 6 mo, 近3 mo有腹痛或腹部不适并伴以下3项中任意2项: 便后改善; 排便频率改变, 排便 >3 次/d; 粪便性状异常, 稀烂便或水样便, 同时所有患者均存在焦虑或抑郁状态。排除标准: (1)伴随严重心、肝、肾和代谢性疾病; (2)妊娠、哺乳期或准备妊娠的育龄妇女; (3)无法配合完成研究调查者, 包括随访困难、交流障碍等; (4)对氟哌噻吨美利曲辛或布拉酵母菌有明确过敏史者。药物: 氟哌噻吨美利曲辛(丹麦灵北药厂, 每片含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg); 布拉酵母菌(法国百科达药厂)。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方案: 采用随机数表法将75例IBS-D患者分成观察组(38例)和对照组(37例)。两组患者均口服氟哌噻吨美利曲辛, 1片/次(每片含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg), 每日早、晚餐后口服; 其中观察组加用布拉酵母菌0.5 g/次, 2次/d。两组患者疗程均为4 wk。

1.2.2 胃肠道症状评估: 评估分别在两组开始治疗前和治疗第4周进行评估。(1)粪便性状以Bristol分型法评分(1-7分)^[3]; (2)症状评分: 腹痛或腹部不适、腹泻以及腹胀3组症状分别以Likert量表评分^[4], 按照程度记1-7分, 得分越高则症状越重; 所有症状评分相加即为IBS-D症状总评分(最高21分)。胃肠道症状评分减分率为[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分] $\times 100\%$, 减分率70%-100%为有效, $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 为进步, $<30\%$ 为无效。

1.2.3 情绪障碍评估: 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分为8-35分, 或汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分为7-29分; 情绪障碍评分减分率为[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分] $\times 100\%$, 减分率40%-100%为显效, $\geq 30\%$ 且 $<40\%$ 为进步, $<30\%$ 为无效。HAMD评分 <8 分, HAMA评分 <7 分表明焦虑抑郁状态基本不存在, 为临床治愈。

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件。计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 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。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 38例观察组患者, 其中女性24例, 男性14例, 年龄范围33-56岁, 平均年龄为 46.5 ± 14.8 岁; 37例对照组患者中, 女性22例, 男性15例, 年龄范围35-59岁, 年龄为 45.9 ± 15.1 岁; 两组患者在性别构成、年龄等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组间粪便性状评分、IBS-D症状评分的评估 治疗前两组患者的粪便性状评分、IBS-D症状评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后4 wk, 两组患者的粪便性状评分和IBS-D症状(包括腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分)均明显低于治疗前, 并且观察组患者粪便性状评分、IBS-D症状评分(包括腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分)均低于对照组患者, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表1)。同时观察组患者的胃肠道症状改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.3 HAMD评估 治疗前对照组和观察组患者的抑郁评分分别为: 22.32 ± 10.68 分、 22.51 ± 11.24 分, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后4 wk, 两组患者的抑郁评分均低于治疗前, 并且观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均 $P < 0.05$, 表1)。同时观察组患者的抑郁评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 HAMA评估 治疗前对照组和观察组患者的焦虑评分分别为: 18.19 ± 9.84 分、 18.32 ± 9.96 分, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后4 wk, 两组患者的焦虑评分均低于治疗前, 并且观察组患者抑郁评分低于对照组患者(均 $P < 0.05$, 表1)。同时观察组患者的焦虑评分改善有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

2.5 不良反应的评估 治疗后4 wk, 观察组38例患者中, 出现恶心1例, 不良反应发生率为2.6%; 对照组37患者中, 出现乏力1例, 不良反应发生率为2.7%; 两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

我国不同地区的IBS发病率不同, 例如尉秀清等^[5]调查发现广州地区IBS的患病率为5.16%, 郭晓峰等^[6]研究发现北京地区的居民患病率为

■ 创新盘点

本文探讨了氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌对伴有焦虑抑郁状态的IBS-D患者的焦虑抑郁状态及消化道症状的影响。

应用要点

氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗不仅可明显改善伴有焦虑抑郁状态的IBS-D患者的消化道症, 而且还有效改善患者的焦虑抑郁症状。

表 1 对照组与观察组患者治疗4 wk后的粪便性状评分、IBS-D症状评分、情绪障碍评分的比较 (mean ± SD, 分)

分组	对照组(<i>n</i> = 37)			观察组(<i>n</i> = 38)		
	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
粪便性状评分	5.57 ± 1.42	3.89 ± 1.26	<0.05	5.62 ± 1.39	2.76 ± 1.12 ^a	<0.05
IBS症状评分						
腹痛评分	4.57 ± 1.64	3.43 ± 1.58	<0.05	4.55 ± 1.59	2.21 ± 1.36 ^a	<0.05
腹泻评分	5.46 ± 1.72	4.34 ± 1.6	<0.05	5.52 ± 1.66	3.27 ± 1.54 ^a	<0.05
腹胀评分	3.82 ± 1.35	2.76 ± 1.32	<0.05	3.85 ± 1.38	1.69 ± 1.28	<0.05
症状总评分	12.56 ± 4.53	10.37 ± 3.73	<0.05	12.62 ± 4.41	8.56 ± 3.15 ^a	<0.05
情绪障碍评分						
抑郁评分	22.32 ± 10.68	12.45 ± 6.35	<0.05	22.51 ± 11.24	8.67 ± 5.17 ^a	<0.05
焦虑评分	18.19 ± 9.84	9.73 ± 4.47	<0.05	18.32 ± 9.96	7.57 ± 4.12 ^a	<0.05

^a*P*<0.05 vs 对照组. IBS-D: 腹泻型肠易激综合征.

表 2 观察组与对照组患者治疗4 wk后的胃肠道症状评估情况比较 [*n*(%)]

分组	<i>n</i>	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	2(5.3)	1(2.6)	35(92.1)	36(94.7) ^a
对照组	37	8(21.6)	1(2.7)	28(75.7)	29(78.4)

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 3 观察组与对照组患者治疗4 wk后的HAMD评估情况比较 [*n*(%)]

分组	<i>n</i>	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	6(15.8)	7(18.4)	25(65.8)	36(84.2) ^a
对照组	37	14(37.8)	11(29.7)	12(32.5)	29(62.2)

^a*P*<0.05 vs 对照组. HAMD: 汉密尔顿抑郁量表.

表 4 观察组与对照组患者治疗4 wk后的HAMA评估情况比较 [*n*(%)]

分组	<i>n</i>	无效	进步	有效	总有效率
观察组	38	5(13.2)	2(5.2)	31(81.6)	36(94.8) ^a
对照组	37	12(32.4)	10(27.0)	15(40.6)	29(67.6)

^a*P*<0.05 vs 对照组. HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

0.82%, 同时国内外多数研究显示女性的患病率稍高于男性. 虽然目前IBS的具体发病机制尚不清楚, 但研究认为患者发病初期存在较大的生活应激事件, 对精神和心理产生影响, 导致丘脑-垂体-肾上腺素轴及神经系统的功能紊乱, 使胃肠内的肌电活动增加, 引起胃肠运动和感觉功能的紊乱, 同时目前研究显示菌群失调会导致胃肠道动力和感觉异常, 黏膜屏障

被破坏, 脑-肠轴异常(特别是5-羟色胺能神经系统), 活化肥大细胞释放, 生物活性物质、交感神经传导和免疫反应异常, 从而引起或加重IBS症状^[7-11], 国内宋继中等^[12]研究发现56.9%的IBS患者存在焦虑和抑郁, 并且合并抑郁的IBS患者的消化道重叠症状和躯体化症状非常明显且复杂. 因此认为IBS是一种身心疾病.

氟哌噻吨美利曲辛是一种合成制剂, 氟哌

噻吨是神经阻滞剂, 小剂量有抗焦虑和抗抑郁作用美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 小剂量时具有兴奋特性, 这两种成分协同作用, 主要用于治疗轻中度焦虑抑郁、神经症、胃肠神经官能症、多种顽固性和慢性疼痛等。田徐露等^[13]荟萃分析发现氟哌噻吨美利曲辛联合其他常规药物与单用常规药物治疗IBS疗效比较, 其异质性检验 $\chi^2 = 8.04$, $df = 11$, $P = 0.68$, $I^2 = 0$, 固定效应模型 $OR = 6.63$, $95\%CI: 4.92-8.93$, 上述结果提示氟哌噻吨美利曲辛联合其他药物治疗IBS的疗效优于单用其他常规药物。布拉氏酵母菌是一种非致病性真菌, 其不仅抗酸及抗胃蛋白酶能力强, 能以高活性状态定植于肠道, 形成肠黏膜屏障的组成部分, 而且可通过黏附有害菌直接抑制其生长和改变肠道微环境间接抑制有害菌生长, 保持肠道菌群的相对平衡。兰英等^[14]荟萃分析发现益生菌制剂对IBS总体疗效优于安慰剂 $[OR = 1.42$, $95\%CI: 1.11-1.82$, $P = 0.006]$, 能有效改善腹痛 $[SMD = -0.90$, $95\%CI: -1.47-(-0.33)$, $P = 0.002]$ 、腹胀 $(OR = 2.79$, $95\%CI: 1.46-5.33$, $P = 0.002)$, 上述结果提示益生菌制剂能有减轻IBS患者的临床症状, 特别是腹痛、腹胀等症状。国内研究^[15]显示布拉氏酵母菌可有效控制大部分合并焦虑抑郁状态的IBS-D患者的胃肠道症状, 而且随着服药时间的延长, 其有效率有上升趋势。因此本文采取了氟哌噻吨美利曲辛联合布拉氏酵母菌治疗方法。

我国彭涛等^[16]研究显示氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌不仅可以改善IBS-D患者的焦虑抑郁症状, 而且还可有效改善患者的消化系统症状, 效果明显优于单用布拉酵母菌治疗, 不良反应较少。本研究发现两组患者治疗后患者腹痛评分、腹泻评分、腹胀评分及总评分均优于单纯氟哌噻吨美利曲辛组, 同时氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组优于单纯氟哌噻吨美利曲辛, 上述结果说明氟哌噻吨美利曲辛能明显缓解患者的腹痛、腹泻及腹胀等症状, 联合布拉氏酵母菌可增强疗效。本研究还发现氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组可明显改善患者的抑郁及焦虑评分, 同时联合治疗组患者的HAMD、HAMA改善有效率高于对照组, 考虑为布拉氏酵母菌通过改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等症状, 进一步改善患者抑郁、焦虑症状。两组患者未见明显不良反

应, 上述结果表明氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌组不仅可以改善IBS-D焦虑及抑郁状态, 还能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状, 且效果优于单纯氟哌噻吨美利曲辛组。

总之, 氟哌噻吨美利曲辛可改善IBS-D患者的焦虑及抑郁状态, 布拉氏酵母菌可保持IBS-D患者肠道菌群的相对平衡, 两者联合不仅缓解焦虑及抑郁状态, 而且能改善患者的腹痛、腹泻及腹胀等消化道不适症状, 未见明显不良反应, 由于本研究样本量较少, 但其长期疗效仍需进一步的大样本研究。

■名词解释

氟哌噻吨美利曲辛: 一种合成制剂, 氟哌噻吨是神经阻滞剂, 小剂量有抗焦虑和抗抑郁作用美利曲辛是一种双相抗抑郁剂, 小剂量时具有兴奋特性, 这两种成分协同作用, 主要用于治疗轻中度焦虑抑郁、神经症、胃肠神经官能症、多种顽固性和慢性疼痛等。

4 参考文献

- 1 方秀才. 我国肠易激综合征的诊断现状. 中华消化杂志 2015; 35: 438-440
- 2 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- 3 Heaton KW, O'Donnell LJ. An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 28-30 [PMID: 7930429]
- 4 Irvine EJ, Tack J, Crowell MD, Gwee KA, Ke M, Schmulson MJ, Whitehead WE, Spiegel B. Design of Treatment Trials for Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1469-1480.e1 [PMID: 27147123 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.010]
- 5 尉秀清, 陈旻湖, 王锦辉, 胡品津. 广州市居民肠易激综合征及功能性便秘的流行病学调查. 中华内科杂志 2001; 40: 517-520
- 6 郭晓峰, 柯美云, 潘国宗, 韩少梅, 方秀才, 鲁素彩, 郭慧平. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析. 中华消化杂志 2002; 22: 637-638
- 7 Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 77-80 [PMID: 23439939 DOI: 10.4103/0019-5545.105520]
- 8 Stasi C, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Grosso M, Duranti E, Metelli MR, Gambaccini D, Bianchi L, Di Tanna GL, Laffi G, Taddei S, Marchi S. Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1203-1208 [PMID: 23377858 DOI: 10.1007/s00384-013-1646-4]
- 9 Chu L, Zhou H, Lü B, Li M, Chen MY. [An epidemiological study of functional bowel disorders in Zhejiang college students and its relationship with psychological factors]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2012; 51: 429-432 [PMID: 22943750]
- 10 Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-1512 [PMID: 24583088 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.037]

■同行评价

本文条理清晰, 有一定的临床价值.

- 11 Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013; 14: 685-690 [PMID: 23778796 DOI: 10.1038/ni.2608]
- 12 宋继中, 王巧民, 王超. 肠易激综合征合并抑郁的症状特征. *中华消化杂志* 2015; 35: 590-594
- 13 田徐露, 曹芝君, 陈胜良. 氟哌噻吨美利曲辛联合其他药物治疗肠易激综合征疗效的Meta分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 469-472
- 14 兰英, 罗和生. 益生菌制剂治疗肠易激综合征的荟萃分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 22: 809-813
- 15 李超, 崔立红, 贺星, 王晓辉, 闫志辉, 弓三东. 布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征的效果及机制分析. *解放军医药杂志* 2015; 27: 75-78
- 16 彭涛, 刘玉兰, 夏志伟, 秦耿, 赵洪川, 朱丽明, 钱家鸣. 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗伴有焦虑抑郁状态的腹泻型肠易激综合征患者的疗效评估. *中华消化杂志* 2015; 35: 122-126

编辑: 闫晋利 电话



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)

早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例

周 萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

周萌, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤方向的研究.

作者贡献分布: 此临床资料由周萌与魏晓艳收集; 本论文写作由周萌完成; 李颖霞指导; 温洪涛审校.

通讯作者: 温洪涛, 教授, 450052, 河南省郑州市郑东新区龙湖中环路1号, 郑州大学第一附属医院(郑东院区)消化内科. wenhongtao68@163.com

收稿日期: 2017-01-20

修回日期: 2017-02-24

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer

Meng Zhou, Xiao-Yan Wei, Ying-Xia Li, Hong-Tao Wen

Meng Zhou, Xiao-Yan Wei, Ying-Xia Li, Hong-Tao Wen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Hong-Tao Wen, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Longhu Zhonghuan Road, Zhengdong New District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wenhongtao68@163.com

Received: 2017-01-20

Revised: 2017-02-24

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

Here we report a case of postoperative metachronous distant metastasis after endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer.

The process of diagnosis and treatment is described in detail, with data including laboratory tests, imaging examinations, endoscopic findings, pathological examinations, and treatment plan reported. The patient received 12 cycles of chemotherapy with the FOLFOX4 regimen [oxaliplatin 85 mg/m² as a 2-h infusion on day 1 and a 2-h infusion of LV 200 mg/(m²·d) followed by a 5-fluorouridine bolus 400 mg/(m²·d) and 22-h infusion 600 mg/(m²·d) for 2 consecutive days every 2 wk] and apatinib, and a partial response was achieved. This case suggests that, as a treatment for early gastric cancer, EMR may not completely resect the lesions and cannot handle metastatic lymph nodes. Its clinical effects remain controversial.

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

Key Words: Early gastric cancer; Endoscopic mucosal resection; Metachronous metastasis

Zhou M, Wei XY, Li YX, Wen HT. Postoperative metachronous metastasis in a patient after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1037-1042 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1037.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.1037>

摘要

报告1例早期胃癌内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)术后异时性远处转移病例、复习国内外相关文献并讨论. 对此患者诊治过程进行详细论述, 包括实验室检查、影像检查、内镜结果、病理学检查和治疗方案等. 该患者给予“FOLFOX4”方案(奥沙利铂85 mg/m², 静

背景资料

早期胃癌是定义为肿瘤的浸润局限于黏膜层或黏膜下层, 不论病灶大小及有无淋巴结转移. 其预后较好, 无论内镜或外科手术治疗, 5年生存率可达90%以上.

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

■ 研究前沿

内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗早期胃癌可能不能充分切除病变, 且无法处理可能伴有转移的淋巴结, 其疗效仍存在一定争议。

脉滴入, 2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m², 静脉滴入, 2 h, d1-d2; 5-FU 400 mg/m², 静脉推注, d1-d2; 5-FU 600 mg/m²持续静脉滴入22 h, d1-d2; 每2 wk重复)化疗12周期及“甲磺酸阿帕替尼”靶向治疗后达到部分缓解。

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

关键词: 早期胃癌; 内镜下黏膜切除术; 异时性转移

核心提要: 内镜下治疗早期胃癌需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访, 以减少异时性复发的风险。内镜下治疗早期胃癌, 内镜下黏膜剥离术疗效优于内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)。对于老年患者及微小病灶, EMR技术可酌情选用。

周萌, 魏晓艳, 李颖霞, 温洪涛. 早期胃癌EMR术后异时性远处转移1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 1037-1042
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1037.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1037>

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤, 系起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤。早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是定义为肿瘤的浸润局限于黏膜层或黏膜下层, 不论病灶大小及有无淋巴结转移。其预后较好, 无论内镜或外科手术治疗, 5年生生存率可达90%以上^[1]。1984年多田正弘等首次将内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)应用于胃癌前病变及早期胃癌治疗, 经过多年来的改进, EMR已成为治疗胃癌前病变及早期胃癌比较成熟的一项技术, 有着花费低、创伤小、术后生活质量较高等优点, 但其可能不能充分切除病变, 且无法处理可能伴有转移的淋巴结, 内镜下EGC治疗仍存在一定争议。现就郑州大学第一附属医院诊治的早期胃癌EMR术后异时性远处转移一例报道如下。

1 病例报告

患者, 男, 77岁。2014-07以“进食哽噎3年余, 加重半年余”为主诉就诊于郑州大学第一附属医院门诊, 当地医院胃镜活检病理报告

(未见单, 家属口述)提示: (贲门)高级别上皮内瘤变, 灶性癌变。2014-07-12于郑州大学第一附属医院行胸腹部多期增强CT: (1)右肺上叶结节影并钙化, 结合瘤? 请结合临床; (2)两肺肺气肿; (3)食管下段近贲门处管壁增厚, 请结合内镜; (4)双肾小囊肿。2014-07-16行胃镜示: 慢性食管炎; 贲门局灶性高级别上皮内瘤变; 糜烂性胃炎(轻度); 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)示病变位于黏膜层。后于2014-07-23予内镜下贲门隆起EMR(图1): 贲门可见一微隆起(大小约0.4-0.5 cm), 表面充血, 局部糜烂, 术后病理(图2)示: (贲门)黏膜慢性炎, 灶性高级别上皮内瘤变。术后4 mo再次出现进食哽噎感, 2014-11-17至郑州大学第一附属医院行内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)(图3): 贲门黏膜病变(早癌?)术后病理(图4)示: (贲门)黏膜慢性炎伴溃疡形成, 局灶腺上皮低级别上皮内瘤变。患者及家属拒绝复查CT, 定期至郑州大学第一附属医院复查胃镜未见复发。术后10 mo余出现咳嗽、咳痰, 白色黏痰, 伴纳差、乏力、右下肢疼痛, 至郑州大学第一附属医院查血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能未见明显异常, 癌胚抗原95.341 ng/mL, 患者及家属拒绝复查胃镜, 于2016-06-12行胸腹部多期增强CT: (1)右肺上叶结节影伴钙化, 较2014-07-12片变化不大; (2)右肺下叶占位(边缘不规则软组织团块影, 大小约52 mm×39 mm, 边缘环形强化), 较前片为新发; (3)双肺肺气肿, 慢性炎症; (4)腹腔肠管钡剂残留。SPECT(图5): 骶骨、右侧髋髌关节骨代谢异常活跃, 考虑骨转移可能, 建议结合其他检查。于CT引导下经皮肺部占位穿刺活检, 病理(图6)示: (肺穿刺活检)低分化癌, 不排除消化道来源。免疫组织化学: CK(+), CK5/6(-), p40(-), TTF-1(-), NapsinA(-), CK7(-), CK20(+), Villin(灶+), Syn(-), CgA(-), CD56(-), Ki-67(+约50%)。结合病史及相关检查, 诊断考虑: “胃癌EMR术后异时性远处转移”。给予“FOLFOX4”方案(奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴入, 2 h, d1; 亚叶酸钙200 mg/m², 静脉滴入, 2 h, d1-d2; 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu) 400 mg/m², 静脉推注, d1-d2; 5-Fu 600 mg/m²持续静脉滴入22 h, d1-d2; 每2 wk重复)化疗12周期及对症治疗, 同时给予靶向药物“甲磺酸阿帕替尼片”治疗

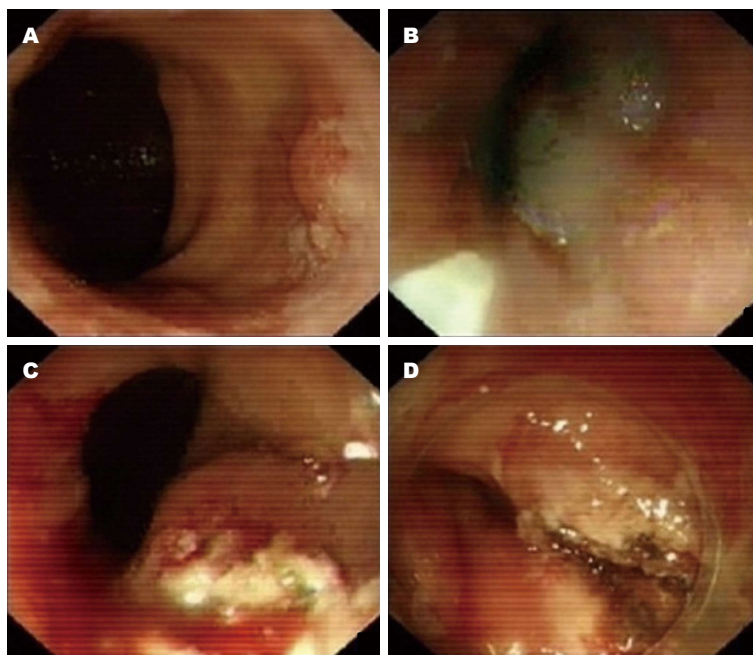


图1 内镜下黏膜切除术过程. A: 贲门处可见一微隆起, 表面充血, 局部糜烂; B: 甘油果糖+美兰注射液适量, 于贲门隆起处黏膜下注射, 抬举充分; C: 应用圈套器圈套微隆起, 高频电强度40 W, 切下隆起处; D: 用热活检钳处理创面, 创面无渗血.

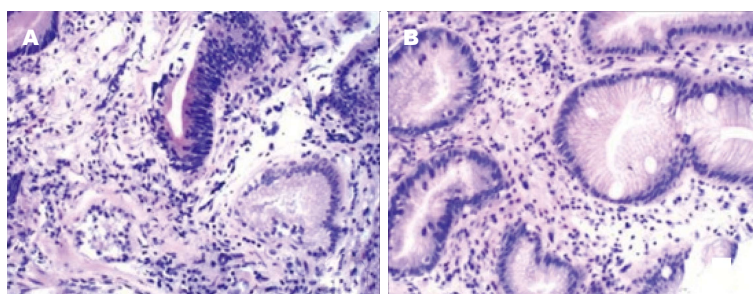


图2 EMR术后标本. A: 低倍镜视野; B: 高倍镜视野. 诊断: (贲门)黏膜慢性炎, 灶性高级别上皮内瘤变.

(500 mg/d po, 后于3 mo后剂量调整为850 mg/d po)及“唑来膦酸针”, 患者及家属拒绝复查骨扫描, 复查胸腹部CT提示右肺下叶占位明显缩小, 评价为部分缓解(partial response, PR)(图7). 现患者规律口服靶向药物“阿帕替尼”, 定期至郑州大学第一附属医院复查血常规、血生化、CT等相关化验检查, 目前生命体征平稳, 咳嗽、咳痰、纳差、乏力及右下肢疼痛较前明显缓解.

2 讨论

近年来由于内镜的广泛应用及影像学的快速发展, 临床早期胃癌检出率不断提高^[2,3]. 早期胃癌的治疗手术方式包括内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术、标准D2根治术、缩小手术、近端胃切除术、腹腔镜(辅助)手术等.

相关报道^[4]表明, EMR或ESD后有发生异时性癌的风险, 其3年累积风险率约为5.9%, 另一项研究^[5]结果表明, EMR或ESD后每年内镜检查可发现95%以上的异时性癌. 但相比外科手术会破坏消化道原有的解剖结构, EMR和ESD可明显降低外科手术术后由于解剖结构改变所带来的一系列并发症, 明显提高患者生活质量. 消化系肿瘤大小与淋巴结转移、患者预后明显相关, 因此, 掌握和遵守内镜下治疗早期胃癌的治疗规范尤为重要. EMR的具体方法为黏膜下注射后将病变抬举, 置于金属线的圈套器中, 采用高频电凝切除. 其适应证是建立在术前内镜检查的结果上的. 日本胃癌治疗指南(2010年版)所定义的适应证为: EMR或ESD治疗早期胃癌的绝对适应证为侵犯深度定义为T1a期、病灶最大径 ≤ 2 cm且无溃疡性病灶的

■ 相关报道

在国内, 郭涛等相关研究表明放大内镜结合窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)诊断早期胃癌的准确性高于普通白光内镜(96.0% vs 58.7%). 放大内镜结合NBI及超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)可以提高早期胃癌检出率, 更好地评估早期胃癌浸润深度.

■创新盘点

相关报道EMR或内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后有发生异时性癌的风险,其3年累积风险率约为5.9%。但对于内镜下治疗早期胃癌后异时性转移的报道少有,本文报道1例早期胃癌EMR术后异时性远处转移,为临床工作提供一些借鉴。

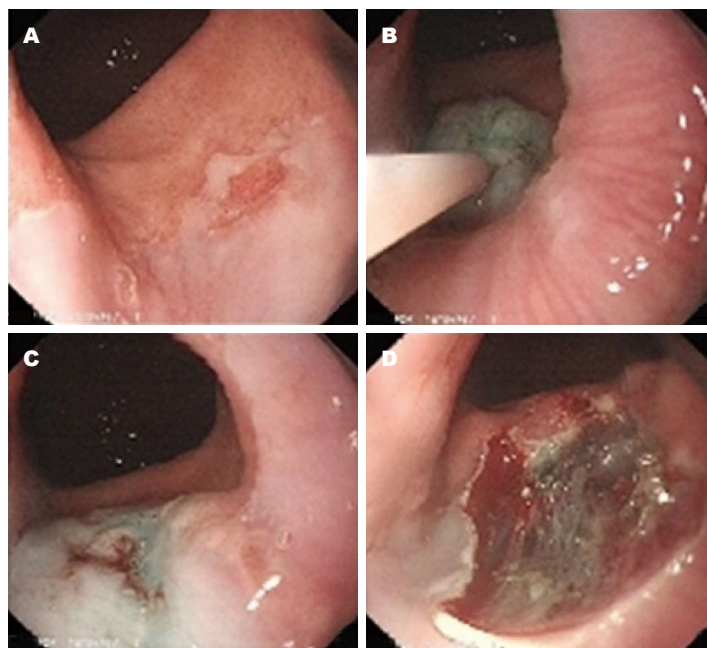


图3 术后4 mo复查胃镜行内镜下黏膜剥离术。A: 贲门处可见一表浅溃疡,周围表面充血;B: 内镜下应用一次性注射针注射甘油果糖+美兰注射液适量,于贲门溃疡处黏膜下注射;C: 病变周边抬举可,病变中心抬举差;D: 病变部位黏膜剥离后,创面无渗血。

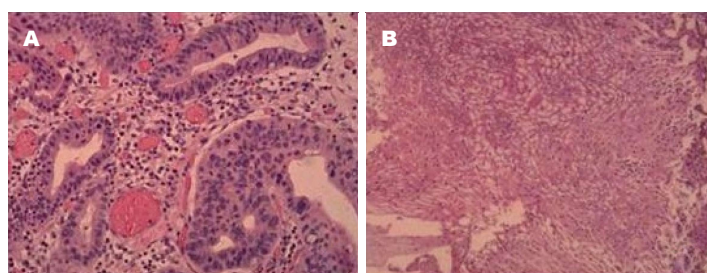


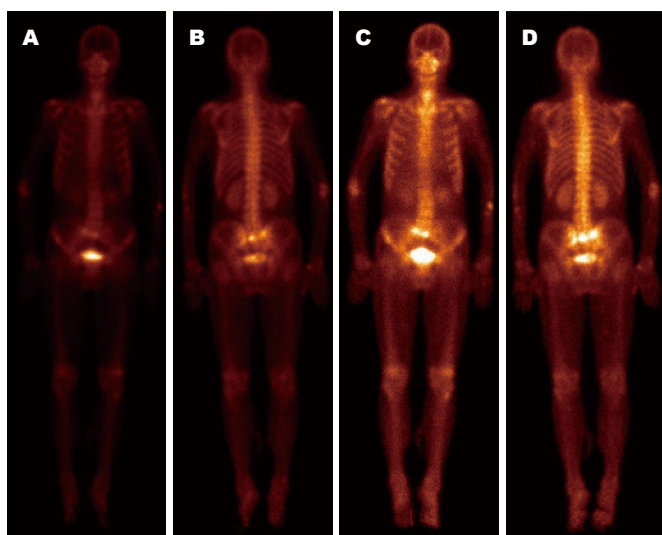
图4 病变黏膜内镜下黏膜剥离术后标本。A: 高倍镜视野;B: 低倍镜视野。病理诊断: (贲门)黏膜慢性炎伴溃疡形成;局灶腺上皮低级别上皮内瘤变。

分化型腺癌。相对适应证(针对cT1a期胃癌,只能使用ESD而非EMR治疗): (1)无溃疡性病灶,病灶最大径 $>2\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌; (2)合并溃疡存在,病灶最大径 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌; (3)无溃疡性病灶,病灶最大径 $\leq 2\text{ cm}$ 的未分化型黏膜内癌^[6]。

本例患者初次发病主要临床表现为进行性进食哽噎感,不伴纳差、乏力,胃镜检查表现为贲门处微隆起,行EUS示:病变局限于黏膜层,完善胸全腹部多期增强CT排除远处转移。综合各项检查结果,患者符合内镜下治疗早期胃癌适应证。结合患者及家属意愿给予EMR,术中病变抬举充分,症状较前明显缓解。后于术后4 mo症状再发,行贲门处病变ESD术,术中显示病变中心抬举差,病理示:局灶腺上皮低级别上皮内瘤变。后复查胃镜未见复发。

于EMR术后10 mo余再次就诊,主要临床表现为咳嗽、咳痰,白色黏痰,伴纳差、乏力、右下肢疼痛,完善胸全腹部多期增强CT于右肺下叶发现一大小约 $52\text{ mm}\times 39\text{ mm}$ 边缘不规则软组织团块影,边缘环形强化,初步考虑为肺恶性肿瘤。后行CT引导下经皮肺占位穿刺活检术。病理回示后,综合病理、病史,诊断为“早期胃癌EMR术后异时性远处转移”。给予“FOLFOX4”方案化疗12周期后根据实体瘤治疗反应评价标准评价为PR。

因常规内镜只能局限在黏膜表面,对于黏膜深处浸润的情况并不能很好地作出判断,这就导致很大一部分患者在EMR手术前是符合适应证的,而在手术中可能出现非抬举征阳性。在国内相关研究中,郭涛等^[7]将143例普通白光胃镜检查发现150个胃黏膜局灶病变纳入研究,



应用要点

内镜下治疗早期胃癌需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访。

图 5 全身骨显像. A: 注射显像剂前, 前位图像; B: 注射显像剂前, 后位图像; C: 注射显像剂4 h后, 前位图像; D: 注射显像剂4 h后, 后位图像, 可见骶骨、右侧髂髌关节骨代谢异常活跃, 考虑骨转移可能。

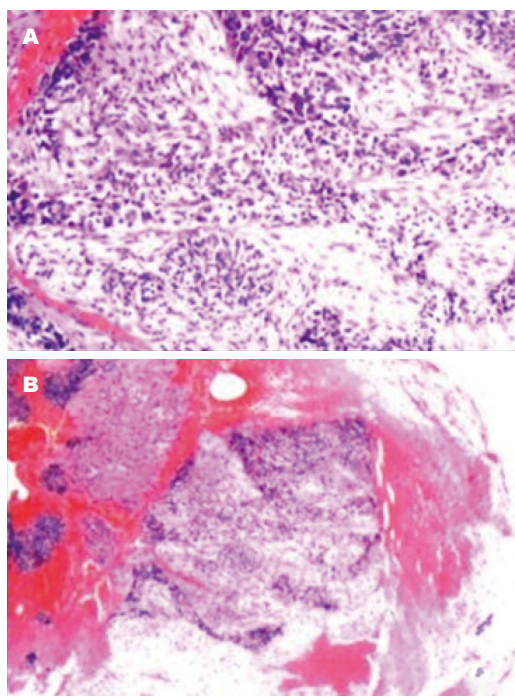


图 6 肺占位穿刺标本组织病理图. A: 高倍镜视野; B: 低倍镜视野. 诊断意见: (肺穿刺活检)低分化癌, 不排除外消化道来源. 免疫组织化学: CK(+), CK5/6(-), p40(-), TTF-1(-), NapsinA(-), CK7(-), CK20(+), Villin(灶+), Syn(-), CgA(-), CD56(-), Ki-67(+约50%).

放大内镜结合窄带成像技术诊断早期胃癌的准确性高于普通白光内镜(96.0% vs 58.7%). 早期胃癌内镜下治疗术前评估也可采用超声胃镜, 超声内镜可以清晰地区分胃肠道腔壁的各层结构, 较为清晰准确地显示黏膜下肿物的来源和浸润层次, 可以用来协助判断早期胃癌黏膜的浸润情况, 因此建议在行EMR术前对患者

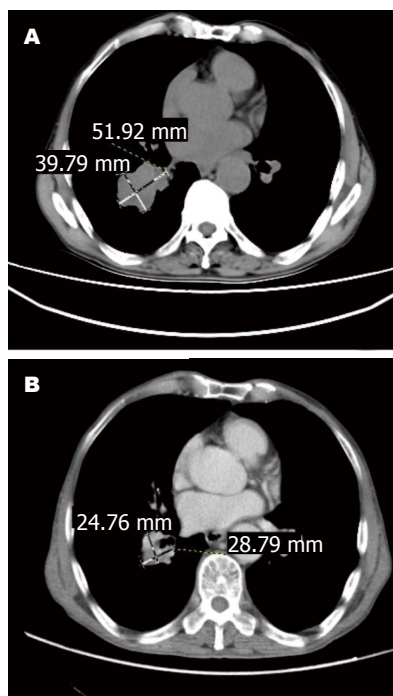


图 7 胸腹部CT. A化疗前; B化疗后. 根据实体瘤治疗反应评价标准评价为部分缓解。

可行EUS. EUS对于判断浅表胃癌是否为早期胃癌的准确性较高. 其中, EUS判断浸润深度局限于黏膜层的可以考虑内镜下治疗; 但对于EUS判断病变浸润至黏膜下层的患者, 结合内镜下表现综合考虑^[8]. 通过术前胃镜和超声胃镜等对肿瘤浸润程度和肿瘤直径等指标进行准确评估, 帮助推测淋巴结转移的风险. 有专家研究^[9]认为螺旋CT三期增强扫描能明确显示不同病理组织学类型胃癌的强化特征及其

同行评价

本文题目紧贴实际, 反应了EMR治疗早期胃癌后异时性转移的存在。作为病例报告, 资料详实, 证据较为充分, 分析比较透彻, 对临床工作有一定指导作用。

血供特点, 并且能提高胃癌术前TNM分期的准确性。

对于早期胃癌下治疗方式的选择, 有学者进行ESD和EMR治疗早期胃癌的Meta分析发现ESD在病灶大块切除率、完全切除率及治愈性切除率方面均显著高于EMR组, 且患者治疗后复发率明显降低。但ESD组手术所需时间较长, 出血未见明显改善, 且穿孔发生率更高^[10]。早期胃癌内镜治疗术后需通过对切除的标本进行组织病理学检查来决定后续治疗, 即使在操作过程被评估为已治愈的患者仍建议积极密切随访, 以降低可能出现的肿瘤残留或复发的风险及异时性癌的发生率。ESD和EMR在操作过程中出现的出血、穿孔等并发症, 一般都在可控范围, 经过及时处理不会引起生命危险。

总之, 内镜下治疗早期胃癌是一种安全有效方法, 但需完善术前相关检查如超声内镜、CT观察患者病灶大小、浸润深度以评估淋巴转移风险, 严格掌握内镜下治疗适应证, 对于切除标本进行组织病理学检查, 并对患者进行严密随访。其中, 为了减少内镜治疗所致的心肺负担加重及提高患者生活质量, 对于老年患者及微小病灶, EMR技术仍可酌情选用。

3 参考文献

- 1 Choi JH, Kim ES, Lee YJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Ryu SW. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence

- between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 299-307 [PMID: 25892060 DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.019]
- 2 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 361-377
- 3 刘国栋, 李晓波, 李昌荣, 李伟锋, 从丽, 曹关义, 李红浪. 早期胃癌淋巴结转移的研究进展. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 93-96
- 4 Nakajima T, Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Yokoi C, Saito D. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer* 2006; 9: 93-98 [PMID: 16767364 DOI: 10.1007/s10120-006-0372-9]
- 5 Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, Saito D, Ono H. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy* 2008; 40: 179-183 [PMID: 18322872 DOI: 10.1055/s-2007-995530]
- 6 Japanese Gastric Cancer Association.. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
- 7 郭涛, 陆星华, 周炜洵, 杨爱明, 姚方, 吴晰, 李萌, 王莉英, 钱家鸣. 放大胃镜结合窄带成像技术在早期胃癌诊断中的应用价值研究. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 375-379
- 8 程捷瑶, 吴晰, 杨爱明, 邹龙, 姚方, 郭涛, 伍东升, 冯云路, 蒋青伟, 周炜洵, 陆星华. 超声内镜对浅表胃癌诊断及治疗决策的影响. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 663-666
- 9 高剑波, 杨学华, 李荫太, 郭华, 陈学军, 管生, 张谢夫, 李树新, 杨晓鹏. 进展期与早期胃癌螺旋CT三期增强的诊断价值. *中华放射学杂志* 2001; 35: 253-257
- 10 刘岚, 王云霞, 郭建强. 内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除术治疗早期胃癌的Meta分析. *中国老年学杂志* 2015; 35: 1804-1808

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

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 $T_{1/2}$, 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 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45.6岁 ± 24 岁, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, 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 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 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)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 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 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 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、补充或删除时,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/>

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

蒋小华 副教授
同济大学附属东方医院胃肠外科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

金博 教授
解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

李勇 副教授
上海中医药大学附属市中医医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

罗和生 教授
武汉大学人民医院消化内科

黄培 副主任医师
第二人民医院中医科

马大烈 教授
上海市长海医院病理科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

江建新 主任医师
武汉肿瘤医院胆胰腺外科

梅武轩 教授
湖北科技学院临床医学院

志谢

孟忠吉 教授
湖北医药学院附属太和医院感染科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝胆外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院内分泌与代谢病

禹正杨 副教授
南华大学附属第一医院消化肿瘤外科

张锦生 教授
复旦大学上海医学院病理学系

张小晋 主任医师
北京积水潭医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院通外科学

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

