

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 11 月 18 日 第 25 卷 第 32 期 (Volume 25 Number 32)**



**32 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131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30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19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14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3位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

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

## 主编

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

## 编委

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

## 陈源副教授

程斌教授  
池肇春教授  
迟宝荣教授  
迟雁副教授  
褚传莲副教授  
崔立红教授  
戴菲主任医师  
丁浩主治医师  
丁士刚教授  
丁雯瑾主治医师  
丁震教授  
董蕾教授  
董卫国防教授  
董卫国防教授  
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

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

张伟副主任医师  
张炜副教授  
张小晋主任医师  
张雅丽主任医师  
张艳丽副主任医师  
张燕主任医师  
张志宏副主任医师  
郑家驹主任医师  
郑培永研究员  
郑鹏远教授  
郑盛副教授  
郑素军教授  
邵敏副教授  
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  
白月至主任医师  
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  
陈凇教授  
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  
英卫东教授  
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  
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  
李小荣教授  
李晓武教授  
李徐奇副教授  
李旭副教授  
李训教授  
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  
梁力建教授  
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  
万赤丹教授  
汪波主任医师  
汪昱主任医师  
王长森教授  
王从俊副教授  
王道荣教授  
王德盛教授  
王凤山教授  
王刚副研究员  
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  
王铮副研究员  
王志明教授  
王忠裕教授  
尉继伟教授  
魏东主任医师  
魏益平副主任医师  
邬林泉教授  
吴德全教授  
吴帆副主任医师  
吴立胜副主任医师  
吴硕东主任医师  
吴伟顶副主任医师  
吴文川副主任医师  
吴文溪教授  
吴晓峰副主任医师  
吴学东教授  
伍晓汀主任医师  
向国安主任医师  
向进见副主任医师  
肖江卫主任医师  
肖卫东副教授  
谢斌辉主任医师  
谢敏主任医师  
谢义民副主任医师  
谢于副主任医师  
徐阿曼教授  
徐锋副教授  
徐进副教授  
徐迅迪教授  
徐泱副主任医师  
许洪卫主任医师

许建新副主任医师  
许剑民教授  
许庆文主任医师  
薛东波教授  
薛英威教授  
闫峰副教授  
杨柏霖副主任医师  
杨家和教授  
杨晓军副主任医师  
姚英民教授  
殷佩浩副主任医师  
殷正丰教授  
于则利教授  
俞富祥副教授  
禹正杨副教授  
喻春钊教授  
元海成主治医师  
袁周副主任医师  
臧璐副主任医师  
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  
郑建勇副教授  
郑民华教授  
支巧明主治医师  
智绪亭教授  
周进学副教授  
周平红教授  
周彤教授  
周伟平教授  
周翔宇副主任医师  
周志祥教授  
朱海宏副主任医师  
朱继业教授  
朱建平主任医师  
朱建伟教授  
朱世凯副教授  
朱小朝副主任医师  
朱正纲教授  
朱志军教授  
邹小明教授

#### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授



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

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

胡国清教授  
华东教授  
王海清教授  
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  
刘国彦教授  
刘小鹏教授  
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  
聂颀副主任医师  
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  
王阎教授  
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  
周建教教授

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  
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  
杨微副教授  
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  
黄亮亮主任检验师  
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  
李瀚民教授  
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  
林香春主任医师  
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  
阴赫宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

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

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

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

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

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



### 述评

2829 精准医学时代食管癌研究现状及展望

方一凡, 耿庆

2838 胃癌多药耐药在ABC转运蛋白、细胞凋亡和长链非编码RNA方面的研究进展

符兆英

2851 重症急性胰腺炎诊疗现状及主要问题

付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪

2858 显微镜结肠炎研究进展与现状

池肇春

2866 腹部手术止血方法的研究现状

王刚, 李宗倍, 曹成亮

### 临床研究

2873 个体化肠内营养支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响

赵存芳, 刘会香

2879 慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林君

2888 血清miR-21/miR-24表达及联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床价值

刘崇梅, 张雪纯, 余飞跃, 黄柳炎, 高亚

### 文献综述

2896 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境

魏亚玲, 柏建安, 何娜, 汤琪云

## 临床实践

2906 图文式健康教育对老年ERCP术患者的影响

陈艳

2911 锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿血清炎性因子及心肌损伤的影响

贾彩华, 刘冬

2916 术前联合加温对腹部大手术患者体温及苏醒质量的影响

魏丽君, 徐培君, 祁伟

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 2837 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2857 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2865 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2872 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2878 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2887 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2895 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2910 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 符兆英, 教授、研究生导师, 716000, 陕西省延安市宝塔区光华路38号, 延安大学分子生物学与免疫学研究所, 延安大学医学院. 主要从事中药抗癌研究和肿瘤分子靶向的研究. 在西安交通大学医学院获学士学位(临床医学)、军事医学科学院获硕士学位(免疫学)、此后赴美留学攻读博士学位(分子生物学). 回国后在延安大学医学院工作至今, 于2014/07-2015/07受国家留学基金资助赴加拿大从事肿瘤免疫治疗研究, 现任延安大学分子生物学与免疫学研究所所长. 主持国家自然科学基金和陕西省等科研项目8项, 发表论文80多篇, 获陕西省和延安市等科研奖励4次.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 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 2017-11-18

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 32 November 18, 2017

### EDITORIAL

2829 Research progress and prospects of esophageal cancer in era of precision medicine

*Fang YF, Geng Q*

2838 Role of ATP-binding cassette transporters, apoptosis, and long non-coding RNAs in gastric cancer multidrug resistance

*Fu ZY*

2851 Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis: Current status and main problems

*Fu J, Liu Q, Liu GX, Xu XD*

2858 Research progress and perspectives of microscopic colitis

*Chi ZC*

2866 Methods of hemostasis in abdominal surgery

*Wang G, Li ZB, Cao CL*

### CLINICAL RESEARCH

2873 Effect of individualized enteral nutrition support on postoperative recovery in patients after oral and maxillofacial surgery

*Zhao CF, Liu HX*

2879 Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B

*Jiang FM, Li XF, Cheng SQ, Cao YZ, Huang CJ, Yang JY, Lin J*

2888 Clinical value of serum miR-21/miR-24 detection combined with quantitative analysis of DNA content in differential diagnosis of benign and malignant ascites

*Liu CM, Zhang XC, Yu FY, Huang LY, Gao Y*

**REVIEW**

- 2896 Tumor microenvironment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

*Wei YL, Bai JA, He N, Tang QY*

**CLINICAL PRACTICE**

- 2906 Influence of graphic health education on elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

*Chen Y*

- 2911 Effect of zinc dose difference on serum inflammatory factors and myocardial injury in children with rotavirus  
enteritis

*Jia CH, Liu D*

- 2916 Effect of preoperative combined warming strategy on body temperature and recovery quality in patients undergoing  
major abdominal surgeries

*Wei LJ, Xu PJ, Qi W*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 32 November 18, 2017

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Ying Fu, Professor, Institute of Molecular Biology and Immunology; Medical School of Yan'an University, 38 Guanghua Road, Baota District, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*  
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** November 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  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

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

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 精准医学时代食管癌研究现状及展望

方一凡, 耿庆

方一凡, 耿庆, 武汉大学人民医院胸外科 湖北省武汉市 430060

耿庆, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胸部肿瘤微创治疗与相关基础研究.

作者贡献分布: 本文由方一凡完成; 耿庆审校.

通讯作者: 耿庆, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院胸外科. gengqingwhu@whu.edu.cn  
电话: 027-88041911-82240

收稿日期: 2017-07-26

修回日期: 2017-08-19

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-11-18

### Research progress and prospects of esophageal cancer in era of precision medicine

Yi-Fan Fang, Qing Geng

Yi-Fan Fang, Qing Geng, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Qing Geng, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. gengqingwhu@whu.edu.cn

Received: 2017-07-26

Revised: 2017-08-19

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-11-18

### Abstract

Esophageal cancer (EC) is a common digestive system carcinoma, and China has the highest incidence of EC in the world. The prognosis of

EC is poor; the five-year survival rate of EC in developing countries is extremely low because the clinical symptoms are often found too late, which makes the patients cannot be cured. In the era of precision medicine, new concepts and technologies are applied to the screening, diagnosis, and treatment of EC. Therefore, it becomes possible to formulate a personalized and accurate disease prevention and treatment program for each patient, so as to achieve maximum therapeutic effect, minimize side effects, and ultimately achieve the goal of improving the prognosis of EC. This article reviews the recent research progress and prospects of EC in the era of precision medicine with regard to disease screening, diagnosis, and treatment.

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

Key Words: Esophageal cancer; Precision medicine; Research progress; Prospects

Fang YF, Geng Q. Research progress and prospects of esophageal cancer in era of precision medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2829-2837  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2829.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2829>

### 摘要

食管癌(esophageal cancer, EC)是常见的消化系统肿瘤, 而中国是全球EC高发地区之一. EC的预后不佳, 发展中国家的病例5年生存率极低, 多与临床症状发现较晚有关. 在精准医学时代, 新理念、新技术在EC筛查、诊断和治疗中的应用, 将为每一位患者制定个性化、精准的治疗方案成为可能, 从而达到治

■背景资料  
我国食管癌(esophageal cancer, EC)目前发病率和死亡率虽呈下降趋势, 但整体预后不佳, 患者生存质量差. 随着精准医学时代下新理念、新技术的不断发展, EC在筛查、诊断以及治疗方面均有了新的突破. 本文就当下研究热点做了较为详细的综述, 以期读者能够在有关方面进行更加深入地研究, 最终达到改善EC预后的目的.

■同行评议者  
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院胸外科; 刘国彦, 教授, 厦门大学附属中山医院胃肠外科

## 研究前沿

本文综述包括机器人辅助微创食管切除术、术前新辅助治疗联合手术治疗、分子靶向治疗、免疫治疗、液态活检技术[其中包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)s]等内容, 目前新技术、新药的应用仍有待进一步的研究、推广以及总结经验。

疗效果最大化和副作用最小化, 最终实现改善EC预后的目标。本文旨在对精准医学时代下EC的筛查、诊断和治疗研究现状做一述评, 并探讨未来可能的发展方向。

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

关键词: 食管癌; 精准医学; 研究现状; 展望

**核心提要:** 精准医学是以个体化医疗为基础, 随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。此概念的提出, 使得现代医学由对“症”下药变为对“人”下药, 让“治病”贯穿于疾病预防、诊断及治疗的每一个环节中。如此背景下随着食管癌(esophageal cancer, EC)新技术、新理念的不断涌现、研究的不断深入, EC不佳的预后可能会逐渐改善。

方一凡, 耿庆. 精准医学时代食管癌研究现状及展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2829-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2829.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2829>

## 0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是原发于食管上皮的恶性肿瘤, 是临床常见的恶性肿瘤之一, 以进行性吞咽困难为主要症状。根据世界卫生组织2014年发布的《世界癌症报告》, EC发病率居恶性肿瘤第8位, 居世界癌症死因第6位。尽管近些年来中国EC的发病率和死亡率呈下降趋势<sup>[1]</sup>, 但发病人数和死亡人数仍占全世界一半以上。

据统计, 我国确诊的EC患者90%病情已进展至中晚期, 提高手术切除率并不能使远期效果令人满意, 整体而言生活质量差, 总体5年生存率不足20%。相较而言, 若能够做到早期诊断, 局限于食管黏膜和黏膜下层并且无淋巴结转移的早期EC通常经内镜下微创治疗即可根治, 不仅创伤小、痛苦少、恢复快, 还能够取得与外科手术相当的疗效, 患者5年生存率可超过95%<sup>[2,3]</sup>。对于中晚期的EC患者, 药物治疗仍是治疗的重要方法之一, 但传统的药物治疗由于缺乏对靶点的选择, 治疗效果有限, 并且不良反应较为严重, 在一定程度上制约了其在疾病控制中的应用, 随着研究的进展, 分子靶

向药物、免疫治疗等应用为中晚期EC患者的治疗带来了新的希望。

在精准医学时代, 新理念、新技术在EC筛查、诊断和治疗中的应用, 将为每一位患者制定个性化、精准的治疗方案成为可能; 从而达到治疗效果最大化和副作用最小化, 最终实现改善EC预后的目标。

## 1 EC的早期筛查及早期诊断

EC的具体病因尚不明确, 早期症状并不明显, 且多为非持续性的, 故想要发现早期EC, 筛查显得尤为重要。内镜及病理活检是目前诊断早期EC的金标准。经过多年的实践和经验证明, 内镜下食管黏膜碘染色加指示性活检的组合操作技术已成为我国现阶段最实用有效的筛查方法<sup>[4]</sup>。EC的早诊早治仍然是提高EC治愈率的重中之重。

目前应用于诊断早期EC的内镜包括: 普通白光内镜、色素内镜、电子染色和放大内镜、共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)以及自发荧光内镜(auto-fluorescence imaging, AFI)。其中, 常用的电子染色内镜中应用较为普遍的是窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)。普通白光内镜作为最基础的筛查方法, 若发现有异常表现需选择进一步的内镜精查, 以确定有无早期EC的可能<sup>[5]</sup>。NBI与普通白光内镜相比可以提高早期EC诊断的敏感性至90%以上。但NBI的缺陷是背景颜色较深, 会影响早期微小病变的筛查。拥有激光光源的蓝激光成像技术则解决了这一难题, 使得针对不同观察目的、观察部位的照明瞬间切换成为可能。CLE可在对组织进行检查的同时对组织进行实时高分辨率的观察和诊断, 省去了病理活检步骤, 大大缩短诊断时间。AFI的特异性为50%, 敏感性为100%<sup>[6]</sup>, 目前应用较少。

技术的不断革新给医生和患者带来了更多的选择, 充分掌握并合理选择适用于不同人群、不同病变的方法则是医生们需要继续深入研究的课题。

## 2 EC的治疗

**2.1 早期EC的内镜治疗** 早期EC或癌前病变, 可选择通过内镜切除, 与传统外科手术相比治疗效果相当, 5年生存率可达95%以上, 但创伤



更小、恢复更快、并发症更少、费用更低。因此, 早期无淋巴结转移或淋巴结转移风险极低、残留和复发风险低的病变均适合进行内镜下切除。

早期EC常用的内镜切除技术主要为内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。目前, 影像学技术的发展如超声内镜、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射型计算机断层显像、磁共振成像等均有利于提高对于EC分期的准确性<sup>[7]</sup>, 但以治愈为目的的内镜切除依然面临着淋巴结转移的风险。虽有局部复发可能, 但多数病例可以重复性EMR或ESD。许多研究已证实内镜切除早期EC的根治效果, 现也被NCCN列为早起EC可接受的治疗方法。

内镜下非切除治疗方法包括: 射频消融术、光动力疗法、氩离子凝固术、激光疗法、热探头治疗和冷冻疗法等。非切除治疗方法可致肿瘤毁损, 不能获得组织标本进行精确的病理学评估, 无法明确肿瘤是否完整切除, 更无法判定肿瘤的转移风险, 因此治疗后需密切随访, 长期疗效还有待进一步研究证实。

## 2.2 外科治疗

**2.2.1 传统EC切除术:** 传统外科手术治疗仍然是可切除EC患者的主要治疗方式, 但目前关于EC手术切除的最佳手术入路仍然存在争议<sup>[8]</sup>, 手术入路选择大多取决于EC的位置、外科医生的手术习惯以及食管重建的方式等<sup>[9]</sup>。

EC根治术所需的淋巴结清扫范围也存有争议, 有Meta分析指出行三野清扫术的患者有着更高的生存率, 但术后带来吻合口瘘及声带麻痹等并发症的概率也随之增高<sup>[10]</sup>。只不过其结果存在很大的异质性, 并不能得出一个准确的结论。所以, 目前EC的最佳淋巴结清扫方式仍然需要更多大样本、多中心的随机对照研究去确立。

**2.2.2 微创食管切除术:** 随着胸腹腔镜技术的不断发展, 微创食管切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE)逐渐应用于各期可切除的EC。腔镜的放大效应以及视野无死角的特点, 在达到与开放手术同等的切除效果的同时, 可以更加清晰地辨别微小结构, 避免副损伤, 减少术后并发症, 尽可能地保证了胸壁和腹腔结构的完整性, 减轻了疼痛, 患者术后恢复更

快、住院时间更短、医疗费用更低、满意度更高。行MIE手术的患者术后生存期与开放手术相比没有显著差异<sup>[11]</sup>, 因此, 随着微创外科技术的不断发展, MIE也将成为食管外科的发展方向。

机器人辅助MIE于2004年由Kernstine等<sup>[12]</sup>首次报道, 与传统MIE手术相比, 机器人辅助下的MIE具有更清晰的三维图像以及更灵巧、更加精确的操作性<sup>[13]</sup>。有一项系统回顾研究<sup>[14]</sup>显示, 机器人辅助下的MIE有着更少的出血量, 更低的术后并发症发生率, 更短的住院天数, 但与传统切除手术以及MIE孰优孰劣仍需大量的随机对照试验以及更长时间的生存率来证实。机器人设备的配置以及维护费用高昂, 外科医生获取机器人操作经验的机会有限, 因此机器人辅助下MIE手术的推广仍有很长的路要走。

**2.2.3 术前新辅助治疗联合手术治疗:** 手术虽为治疗EC的主要手段, 但是目前局部晚期的EC患者预后不佳, II A-III期的食管鳞癌单纯手术切除治疗的5年生存率仅为20.64%-34.00%<sup>[15]</sup>, 这也促进对手术联合放疗、化疗及放化疗进行综合治疗等进行更深入的研究。新辅助治疗可以减少原发肿瘤的肿瘤负荷, 利于肿瘤的完整切除, 同时, 可以减少肿瘤细胞的数量, 减少手术过程中血源播散及局部种植的发生率, 减少术后潜在转移灶的发生率。新辅助包括术前同步放化疗、术前化疗及术前放疗。目前研究较多的为术前同步放化疗及术前化疗, 术前放疗目前疗效尚不明确。CROSS研究表明, 无论是鳞状细胞癌或是腺癌, 对于可切除EC或是食管胃交界处肿瘤而言, 新辅助同步放化疗联合手术治疗可增加患者的生存率<sup>[16]</sup>。我国EC规范化诊治指南指出T3N1M0和部分T4N0-1M0(侵及心包、膈肌和胸膜)等晚期患者, 目前仍首选手术治疗, 但与单一手术相比联合, 术前同步放化疗可能提高患者的总生存率<sup>[17]</sup>。

传统的二维放疗技术得到升级, 使得以精确定位、精确计划和精确治疗为核心的精确放疗得以快速发展。三维适形放疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)通过CT图像重建肿瘤结构, 并采用与立体肿瘤结构相符的适形挡铅, 使剂量辐射集中照射在三维靶区内, 而减少靶区外正常组织的照射量。多项临床试验<sup>[18-21]</sup>也证实了3DCRT的临床疗效, 在局部控制率以及无病生存期较传统二维

## □ 相关报道

郭晓彤、赫捷所撰写的《EC治疗现状及精准医学时代展望》对本文的撰写有一定的指导意义, 其中所提到的多学科诊治模式在当前肿瘤性疾病的诊治过程中尤为重要, 甚至对肿瘤学的发展都有着重要意义。

#### 创新盘点

本文就液态活检技术进行了简要归纳, 包括CTCs、ctDNA、miRNAs。其具有易获取和创伤小的特点, 有可能成为肿瘤无创诊断和实时疗效监测最常用的工具之一。

放疗相比均有提高, 而在放射性肺炎、放射性食管炎的放疗不良反应上也有所减轻。调强适形放疗可根据周围要害器官与靶区的解剖位置关系对照射野内各点的照射束强度进行调节, 是在3DCRT基础上更精准的放疗。图像引导放疗(image guide radiation therapy, IGRT)将放疗设备与影响设备相结合, 通过采集摆位及治疗中的影响信息, 自动对摆位误差、肿瘤的容积变化以及周围器官的运动等因素进行修正, 提高放疗的精确度。容积弧形调强放疗在IGRT基础上, 集新型高精尖加速器与逆向优化治疗计划设计软件、精密三维和两维的剂量验证设备于一体的肿瘤放疗最新技术, 可以缩短治疗时间、提高肿瘤控制率、降低正常组织并发症的几率, 减少治疗后的副作用。

化疗作为术前辅助治疗中的重要组成部分, 其研究进展同样值得关注。奈达铂的应用大大减轻了化疗所产生的恶心、呕吐等消化道反应及肾毒性<sup>[22]</sup>, 极大改善了患者的化疗体验。替吉奥胶囊是一种新型氟尿嘧啶衍生物, 为口服用药, 较之静脉化疗毒副反应轻微, 患者依从性较好, 且有放疗增敏作用<sup>[23-26]</sup>。多项研究<sup>[27-29]</sup>表明, 口服替吉奥联合三维适形放疗治疗中晚期EC安全且有效, 不良反应较小, 值得推广。

尽管新辅助治疗优势明显, 但治疗方案的制定需要胸外科、肿瘤内科、放疗科、影像科、病理科等多学科综合制定, 在多学科综合治疗模式(multiple disciplinary team, MDT)正在发展的今天, 开展仍受到一定限制, 因此, 需要大力提倡开展多学科的合作和讨论, 通过MDT实现各科医生间专业知识的互补, 打破专业壁垒, 使病人的治疗方案最优化, 对于肿瘤学的发展也具有重要意义<sup>[30]</sup>。

### 2.3 全身性治疗

**2.3.1 术后辅助治疗:** EC于诊断时大多数已属于中晚期, 尽管手术治疗仍然作为首选的治疗方式, 但是总生存率仍然不高, 主要原因是肿瘤的局部复发和转移。为了提高EC患者的无瘤生存期及总生存期, 在EC根治术的基础上行辅助治疗尚存争议。肖泽芬等<sup>[31]</sup>的研究提示: 对于III期以下的EC患者, 术后放疗与否5年生存率无明显差异, 但对III期患者5年生存率差异显著, 同时术后放疗组患者出现吻合口纤维狭窄、胃出血等并发症的概率明显减小。该学者的另一研究<sup>[32]</sup>提示: 术后放疗可明显提高淋巴

结转移个数 $\geq 3$ 枚的EC患者的生存率。

术后放疗仅仅是局部治疗手段, 无法解决术中肿瘤细胞脱落及可能已经存在的远处转移的问题, 多个临床研究证实术后化疗有助于延缓肿瘤的复发及转移, 延长患者的无瘤生存期, 但是是否可以改善患者的总生存期仍然存在争议。我国EC规范化诊治指南中提到: 对于完全性切除的T2N0M0, 术后不行辅助治疗; 于完全性切除的T3N0M0和T1-2N1M0患者, 术后可行辅助放疗, 食管鳞癌患者不推荐术后化疗。化疗药物的研究进展是术后辅助化疗改善的关键因素, 术后辅助化疗对于改善患者生存期疗效如何仍需大量的临床研究证实。

术后同步放化疗, 从理论上而言, 既可以降低淋巴结转移患者的局部复发率, 又可以消灭残存肿瘤细胞及微转移灶。Rice等<sup>[33]</sup>表明术后辅助放化疗可以延缓疾病复发时间、延长生存期, 建议局部晚期患者术后行同步放化疗。而Saglam等<sup>[34]</sup>结果显示单纯手术组、术后放疗组及术后放化疗组中为生存期分别为12.5、16、15 mo, 3组差异无统计学意义。因此, EC术后同步放化疗的意义尚不明确。

**2.3.2 分子靶向治疗:** 近年来, 分子靶向治疗成为肿瘤治疗的一个重要发展方向, 也为EC的治疗提供了重要的新选择。人类基因组计划的开展以及蛋白质组、代谢组等分子生物学信息的产生, 是分子靶向治疗的基础, 而二代测序技术的不断发展以及大数据分析共享平台的完善为精准医学提供了充足的动力。分子靶向治疗, 是指使用小分子化合物、单克隆抗体、多肽等物质特异性的干预调节肿瘤细胞生物学行为的信号通路, 进而抑制肿瘤的发展。具有不易耐药、不受肿瘤周围细胞的限制、作用靶点明确、针对性强、对转移瘤也有较好效果等特点。

EC的分子靶向治疗目前仍处于萌芽阶段, 目前已发现的有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路抑制剂(如西妥昔单抗、尼妥珠单抗)、酪氨酸蛋白激酶抑制剂(如吉非替尼、厄洛替尼)、针对人类表皮生长因子受体-2的单克隆抗体(如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的抗体(如贝伐单抗)、环氧合酶-2抑制剂(如塞来昔布)、细胞周期抑制剂、基质金属蛋白酶抑

制剂(如TIMPs).

西妥昔单抗(cetuximab, Erbitux, C225)是一种人鼠嵌合型单克隆抗体, 具有高亲和力, 能与EGFR特异性结合, 阻断其配体与受体结合, 抑制EGFR活性, 下调内源性EGFR水平, 并将细胞分裂阻断在G1期, 抑制癌细胞的增殖, 诱导癌细胞的凋亡, 同时通过减少基质金属蛋白酶、VEGF和转化生长因子 $\beta$ 等因子的产生, 抑制肿瘤血管生成和肿瘤的浸润与转移. 有研究指出, C225联合同步放化疗治疗局部晚期EC具有良好的耐受性及近期疗效, 并且在新辅助治疗中的疗效让人期待<sup>[35]</sup>. 目前, C225相较于其他种类的靶向药物而言已在食管鳞癌的治疗中展现出了良好的疗效, 并且已经有了一定的研究基础, 有希望成为食管鳞癌分子靶向治疗中合适的选择.

有关于EC的分子靶向治疗的研究正在逐渐展开, 目前仍有很多挑战、很多问题需要解决, 譬如新药的研发、治疗方案の設定、治疗效果的评定、与传统治疗方式联合使用以及药物可能出现毒副反应及耐药性等问题, 也许靶向药物用于EC的疗效并不能达到其用于乳腺癌、肺癌那般, 但随着现代生物科学技术的发展, 通过多方法、多学科协同开展个体化治疗, 靶向治疗所面临的问题将得到逐步解决, 靶向治疗将得到进一步的发展, 定将为肿瘤治疗开辟一片新的广阔天地.

**2.3.3 免疫治疗:** 免疫治疗作为除手术治疗、放射治疗、化学治疗外的第4大肿瘤治疗疗法, 与其他方式依靠外界方式杀死肿瘤细胞不同, 免疫治疗通过激发、加强自身的免疫功能, 最终依靠自身免疫系统杀死肿瘤细胞. 肿瘤免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂治疗、肿瘤免疫疫苗、过继性免疫细胞治疗、细胞因子治疗等. 目前研究最为热门的当属免疫检查点抑制剂.

免疫检查点在人体免疫系统中起到保护作用, 可以避免T细胞过度激活造成机体损伤. 肿瘤细胞利用人体免疫系统这一保护机制, 通过过度表达免疫检查点分子抑制人体免疫功能, 从而促进自身细胞的增殖. 免疫检查点抑制剂通过抑制免疫检查点活性, 重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应, 达到抗肿瘤的目的. 目前研究较多的免疫检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-

associated protein 4, CTLA-4/CD152)、程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1/CD279)以及PD-L1的抑制剂.

CTLA-4主要表达在活化的T细胞或自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞中<sup>[36]</sup>, 是T细胞上经活化诱导的同源二聚体糖蛋白受体, 与CD80/CD86结合后, 会导致T细胞应答下调<sup>[37]</sup>, 通过阻断CTLA-4就能重新激活T细胞的免疫反应. 主要的CTLA-4抑制剂有Ipilimumab、Tremelimumab等, 其中Ipilimumab是最早获得美国食品和药物管理局批准并用于临床的免疫检查点抑制剂, 于2011年用于批准用于治疗转移性和不可切除的黑色素瘤. PD-1在T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和树突状细胞中都有表达, 但主要在肿瘤组织中表达. 与其相结合的配体有PD-L1和PD-L2, 而研究显示PD-1只有与PD-L1结合才会通过mTOR以及PI3K/AKT通路对T细胞产生明显的抑制效应. 目前, PD-1抑制剂主要有Nivolumab、Pembrolizumab、Pidilizumab(CT-011)等, 其中Nivolumab以其在多种类型肿瘤中显著的临床疗效而成为继Ipilimumab后最受瞩目的免疫检查点抑制剂. PD-L1通过与活化T细胞上表达的受体PD-1和B7-1的相互作用, 可以传递抑制信号导致T细胞的失活或者无功能, 当前对PD-L1的临床研究还处于初期, 但其对晚期癌症广泛的治疗作用和较低的毒性已有所展露.

**2.4 液态活检技术在EC诊疗中的作用** 病理检测在肿瘤性疾病的诊断治疗过程中起着至关重要的作用, 但随着精准医学时代的到来, 传统的病理检测已经不能完全满足当下肿瘤患者的诊疗. 由此产生了液态活检技术, 为肿瘤的临床诊断及治疗都提供了更丰富的选择. 液态活检技术作为一种新兴的病理检测方式, 易获取、创伤小, 既减轻了患者躯体上的痛苦, 同时也减轻了他们在精神上的压力. 随着技术研究的不断深入, 液态活检将会展现出巨大的发展潜力, 有可能成为肿瘤无创诊断和实时疗效监测最常用的工具之一.

目前来讲, 对于EC患者研究较多的液态活检对象主要针对循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)及循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA).

**2.4.1 CTCs在EC诊疗中的作用:** CTCs的概念首次于1869年提出, 是指由原发或转移病灶脱落

#### 应用要点

本文对当下研究热点进行了综述, 其中术前新辅助治疗、分子靶向治疗、免疫治疗、液态活检技术的应用需要更加深入的研究以及临床经验的总结. 机器人辅助微创食管切除术在我国有待进一步推广. 读者可就自己感兴趣的研究热点进行深入研究, 最终达到改善EC患者预后的目的.



### ■名词解释

分子靶向治疗: 是指使用小分子化合物、单克隆抗体、多肽等物质特异性的干预调节肿瘤细胞生物学行为的信号通路, 进而抑制肿瘤的发展。

进入外周血的细胞. 对于经血液实现转移的转移性实体瘤, CTCs通过黏附、再次穿透血管壁定植于远处器官实现转移瘤的生长. 目前CTCs与肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌的相关研究较多, 与EC的关系处于研究的起步阶段.

有研究显示, 食管鳞癌患者CTCs的检出阳性水平与患者肿瘤细胞分化程度、原发肿瘤侵犯程度、淋巴结转移状态、病理分期显著相关, 提示CTCs的水平可以反映肿瘤的生物恶性程度, 可作为临床诊断及判断预后的重要依据<sup>[38]</sup>. 也有在食管鳞状细胞癌患者外周血中用RT-PCR ELISA技术检测表达生存素的CTCs的研究<sup>[39]</sup>发现, 外周血中含有这种CTCs的患者有较高的复发率和较短的生存时间, 表明这种CTCs可作为癌症复发和生存的独立预测因子. CTCs同样可以用于监测治疗效果, CTCs水平随着放化疗等治疗的推进会逐渐下降, 下降越多治疗效果越好<sup>[40]</sup>.

CTCs有利于完成对疾病的早期诊断、复发风险评估、预后判断、疗效检测等多种作用, 值得进行更加深入的研究. 但目前CTCs的检测方法尚未统一, 各项研究所取得的数据不尽相同, 尽早提高检测的技术水平, 才能更广泛地将此项技术应用于临床工作中.

**2.4.2 ctDNA在EC诊疗中的作用:** ctDNA是指由原发或转移病灶中凋亡与坏死细胞或CTCs中的游离DNA. 肿瘤的发生即是由于正常细胞经致癌因素作用后发生基因改变, 因此通过检测ctDNA可以获得肿瘤组织的基因组信息, 解释肿瘤的发生机制以及发展状况, 从而实现疾病的早期筛查、靶向药物选择、疗效监测、肿瘤复发的监测、判断预后.

有研究<sup>[41]</sup>通过自制的肿瘤序列面板, 在探测食管鳞癌患者1个或2个突变基因时分别可以达到94%、75%的敏感性, 证实了通过ctDNA实现诊断食管鳞癌的可行性. 通过ctDNA可以检测出肿瘤基因组中的基因缺陷, 针对该基因缺陷指导晚期EC患者靶向药物的选择, 在治疗过程中通过ctDNA监测疗效以及监测靶向药物耐药情况仍有待进一步研究. 检测ctDNA同样有助于判断肿瘤患者的预后情况, 例如食管腺癌患者过甲基化APC的水平越高, 其生存率就越低<sup>[42]</sup>, 而食管鳞癌患者MSH2甲基化的水平越高, 其无病生存期更低<sup>[43]</sup>.

CtDNA在肿瘤性疾病的诊疗过程中将会

起到越来越重要的作用, 但与CTCs一样存在检测水平未完成标准化的问题. 希望能通过研究者们更加深入的研究, 早日解决标准化的问题, 让这项技术能够更好地造福包括EC在内的各类肿瘤患者.

**2.4.3 微小RNA在EC诊疗中的作用:** 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的具有调控功能的非编码小RNA, 作用于多种信号通路, 影响肿瘤疾病的进展及预后<sup>[44]</sup>, 主要来源于组织、血液、唾液. Volinia等<sup>[45]</sup>检测到miRNAs在已知的抑癌基因和致癌基因中高表达, 证实了其于肿瘤的关系. 并有研究<sup>[46]</sup>显示miRNAs与EC的肿瘤细胞对化疗药物的耐药性相关. 因此, miRNAs作为潜在基因标记物, 在多种肿瘤的诊断、判断预后及治疗方面有广泛的应用前景<sup>[47]</sup>.

多项研究将EC患组织中miRNAs表达情况及生存期进行分析, 发现组织中miR-21<sup>[48]</sup>、miR-103<sup>[49]</sup>、miR-107<sup>[49]</sup>、miR-483<sup>[50]</sup>等miRNAs高表达的患者预后较差, miR-92b高表达提示预后较好<sup>[51]</sup>. 血清miR-367在食管鳞癌患者中高表达, 与病理分期、临床分期以及肿瘤代谢均相关, 并可作为独立的预后因子<sup>[52]</sup>. 在治疗方面, 有研究<sup>[53]</sup>提示通过调整miRNAs的表达水平可以影响放化疗的疗效. 如: 通过提高miR-22的表达可以提高食管鳞癌细胞对放疗的敏感性; miR-148a的高表达能够提高食管鳞癌细胞对化疗药物顺铂、5-氟尿嘧啶的敏感性<sup>[54]</sup>; miR-483的高表达则与EC多药耐药呈正相关<sup>[50]</sup>.

MiRNAs作为一新型标志物与EC的发生、发展关系密切. 而miRNAs主要来源于组织、血液、唾液, 如若能够通过掌握EC患者组织、血液、唾液等样本中miRNAs表达谱的变化情况, 就可以根据患者自身条件采用个性化的治疗方法, 改善EC患者的预后, 逐步实现精准化医疗; 若能找到特异性的miRNAs作为食管肿瘤早期诊断的分子标志物, 即可不通过病理活检了解食管病变状态, 达到及早诊断、指导治疗、改善预后的目标.

### 3 精准医学时代下的展望

EC的早期症状不明显, 完善筛查机制成为改善EC患者生存率的第一步也是最为重要的一步, 正确判断EC高危人群, 选择敏感适宜的筛查手段是提高预后的关键环节. 以手术为主的MDT



现已经成为非早期可切除EC根治性治疗的重要方式, 由于分期手段、分子生物学、计算机技术和机器人技术的迅速发展, EC外科的发展趋向微创化、个体化、综合化和规范化, 如何正确联合应用辅助治疗及新辅助治疗有待进一步研究完善, 尽早寻找到针对不同分期患者最佳的治疗方案. 通过研究掌握miRNAs表达谱, 针对不同患者采用不同的治疗方法, 在治疗过程中监测治疗效果, 尽最大努力改善患者预后. 靶向治疗、免疫治疗等治疗手段将会是EC的重要治疗方法, 不断探索新的有效药物, 提高疗效、降低毒性将是EC治疗学上发展的重要任务之一.

#### 4 参考文献

- 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]
- Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 王国清, 魏文强, 乔友林. 食管癌筛查和早诊早治的实践与经验. *中国肿瘤* 2010; 19: 4-8
- 马丹, 杨帆, 廖专, 王洛伟. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年, 北京). *中国实用内科杂志* 2015; 35: 320-337
- Krauss E, Agaimy A, Douplik A, Albrecht H, Neumann H, Hartmann A, Hohenstein R, Raithel M, Hahn EG, Neurath MF, Mudter J. Normalized autofluorescence imaging diagnostics in upper GI tract: a new method to improve specificity in neoplasia detection. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 956-964 [PMID: 23119113]
- Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Esophageal cancer: anatomic particularities, staging, and imaging techniques. *Radiologia* 2016; 58: 352-365 [PMID: 27469407 DOI: 10.1016/j.rx.2016.06.004]
- Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2163-S2167 [PMID: 20494003 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.068]
- Uzunoglu FG, Reeh M, Kutup A, Izbicki JR. Surgery of esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 189-193 [PMID: 23354360 DOI: 10.1007/s00423-013-1052-y]
- Ma GW, Situ DR, Ma QL, Long H, Zhang LJ, Lin P, Rong TH. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18022-18030 [PMID: 25548502 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18022]
- Peyre CG, Peters JH. Minimally invasive surgery for esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 15-25, v [PMID: 23158082 DOI: 10.1016/j.soc.2012.08.010]
- Kernstine KH, DeArmond DT, Karimi M, Van Natta TL, Campos JH, Yoder MR, Everett JE. The robotic, 2-stage, 3-field esophagolymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1847-1849 [PMID: 15173760 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.014]
- Lanfranco AR, Castellanos AE, Desai JP, Meyers WC. Robotic surgery: a current perspective. *Ann Surg* 2004; 239: 14-21 [PMID: 14685095 DOI: 10.1097/01.sla.0000103020.19595.7d]
- Clark J, Sodergren MH, Purkayastha S, Mayer EK, James D, Athanasiou T, Yang GZ, Darzi A. The role of robotic assisted laparoscopy for oesophagogastric oncological resection; an appraisal of the literature. *Dis Esophagus* 2011; 24: 240-250 [PMID: 21073622 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01129.x]
- Yang H, Fu JH, Liu MZ, Fang WT, Wang JM, Chen YP, Chen ZJ, Xiang JQ, Yang HJ, Mao WM, Zhang X, Zhu CC, Kong M, Han YT, Li T. A multi-centered randomized controlled study of neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus: an interim analysis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2012; 92: 1028-1032 [PMID: 22781642]
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hossers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090-1098 [PMID: 26254683 DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00040-6]
- 赫捷. 食管癌规范化诊治指南. 中国协和医科大学出版社, 2013
- 谭立君, 刘晓, 肖泽芬, 张红星, 陈东福, 冯勤付, 周宗玖, 吕纪马, 梁军, 殷蔚伯. 592例食管癌3DRT的预后分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2015; 24: 10-15
- 李娟, 祝淑钗, 王玉祥, 刘志坤, 沈文斌, 苏景伟. 375例食管癌三维适形放疗长期疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2012; 21: 334-338
- 孔洁, 李晓宁, 韩春, 王澜, 高超, 张靖, 田华, 肖爱勤, 麻国新. 792例食管癌三维技术放疗的疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2012; 21: 421-424
- Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1078-1085 [PMID: 22867894 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.015]
- 王博. 含铂化疗方案在晚期食管鳞癌治疗中的应用

#### □ 同行评价

本文对目前EC诊治过程中的个体化手段选择, 精准筛选治疗靶点的现状、措施、手段及未来展望做了一个详细全面的综述, 充分反映了这一疾病目前诊治现状及进展. 文章语言组织充分, 文献引用得当, 将EC从传统研究到现代的与精准医学相结合这一发展状况介绍的较为全面, 可读性较强.

- 价值分析. 中国农村卫生 2017; (7): 59-61
- 23 Chang H, Shin SK, Cho BC, Lee CG, Kim CB, Kim DJ, Lee JG, Hur J, Lee CY, Bae MK, Kim HR, Lee SK, Park JC, Lee H, Kim HI, Chung H, Cha J, Lee YC, Kim JH. A prospective phase II trial of S-1 and cisplatin-based chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 665-671 [PMID: 24562525 DOI: 10.1007/s00280-013-2371-y]
  - 24 Takagi M, Sakata K, Someya M, Tauchi H, Iijima K, Matsumoto Y, Torigoe T, Takahashi A, Hareyama M, Fukushima M. Gimeracil sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. *Radiother Oncol* 2010; 96: 259-266 [PMID: 20584556 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.05.020]
  - 25 Zeng L, Ou G, Itasaka S, Harada H, Xie X, Shibuya K, Kizaka-Kondoh S, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M. TS-1 enhances the effect of radiotherapy by suppressing radiation-induced hypoxia-inducible factor-1 activation and inducing endothelial cell apoptosis. *Cancer Sci* 2008; 99: 2327-2335 [PMID: 18823375 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00943.x]
  - 26 孙瑶, 冯保同, 张士义, 付永兴, 王莹. 替吉奥胶囊对食管癌适形放疗增敏作用的临床观察. *中华肿瘤防治杂志* 2012; 19: 1410-1412
  - 27 佐志刚, 潘东风, 蔡晓军, 宋盈, 汤继英, 陈萍. 替吉奥化疗联合三维适形放射治疗56例中晚期食管癌. *第三军医大学学报* 2010; 32: 2446-2447
  - 28 袁昕, 童建东, 殷旭东, 薛金俊, 汪瑞. 替吉奥胶囊联合三维适形放疗治疗中晚期食管癌的临床观察. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 1644-1645, 1648
  - 29 陈友山, 朱启峰, 刘冬艳. 三维适形放疗联合替吉奥治疗局部晚期食管癌的治疗效果. *中国肿瘤临床与康复* 2017; (03): 309-312
  - 30 郭晓彤, 赫捷. 食管癌治疗现状及精准医学时代展望. *中华肿瘤杂志* 2016; 38: 641-645
  - 31 肖泽芬, 杨宗贻, 梁军, 苗延浚, 汪楣, 殷蔚伯, 谷铎之, 张德超, 张汝刚, 汪良骏. 食管癌根治术后预防性放射治疗的临床价值. *中华肿瘤杂志* 2002; 24: 92-95
  - 32 肖泽芬, 杨宗贻, 王绿化, 张红星, 冯勤富, 陈东福, 周宗玖, 张德超, 孙克林, 程贵余, 赫杰. 食管癌术后淋巴结转移对生存率的影响和放射治疗的意义. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 50-53
  - 33 Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, Rybicki LA, DeCamp MM, Murthy SC, Blackstone EH. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1590-1596 [PMID: 14666038 DOI: 10.1016/s0022]
  - 34 Saglam EK, Kilciksiz S, Ozseker N, Karadeniz A, Oral EN, Kizir A. Treatment outcome and prognostic factors in non-metastatic esophageal carcinoma. *Saudi Med J* 2007; 28: 1086-1090 [PMID: 17603717]
  - 35 吴生红, 叶明. 西妥昔单抗靶向治疗局部晚期食管癌的研究进展. *肿瘤* 2014; 34: 470-476
  - 36 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
  - 37 Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, Baker J, Jeffery LE, Kaur S, Briggs Z, Hou TZ, Futter CE, Anderson G, Walker LS, Sansom DM. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011; 332: 600-603 [PMID: 21474713 DOI: 10.1126/science.1202947]
  - 38 袁东红, 王芳, 陈雪梅. 食管鳞癌外周血循环肿瘤细胞检测及其临床意义. *实用癌症杂志* 2015; 28: 494-496
  - 39 Cao M, Yie SM, Wu SM, Chen S, Lou B, He X, Ye SR, Xie K, Rao L, Gao E, Ye NY. Detection of survivin-expressing circulating cancer cells in the peripheral blood of patients with esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 751-758 [PMID: 19521785 DOI: 10.1007/s10585-009-9274-7]
  - 40 熊超, 曾灵芝, 廖立潇, 王璐, 石大友, 涂辉阳. 食管癌放疗中监测循环肿瘤细胞的临床意义. *江西医药* 2017; 52: 420-422
  - 41 Luo H, Li H, Hu Z, Wu H, Liu C, Li Y, Zhang X, Lin P, Hou Q, Ding G, Wang Y, Li S, Wei D, Qiu F, Li Y, Wu S. Noninvasive diagnosis and monitoring of mutations by deep sequencing of circulating tumor DNA in esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471: 596-602 [PMID: 26876573 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.011]
  - 42 Kawakami K, Brabender J, Lord RV, Groshen S, Greenwald BD, Krasna MJ, Yin J, Fleisher AS, Abraham JM, Beer DG, Sidransky D, Huss HT, Demeester TR, Eads C, Laird PW, Ilson DH, Kelsen DP, Harpole D, Moore MB, Danenberg KD, Danenberg PV, Meltzer SJ. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1805-1811 [PMID: 11078757 DOI: 10.1093/jnci/92.22.1805]
  - 43 Ling ZQ, Zhao Q, Zhou SL, Mao WM. MSH2 promoter hypermethylation in circulating tumor DNA is a valuable predictor of disease-free survival for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 326-332 [PMID: 22265839 DOI: 10.1016/j.ejso.2012.01.008]
  - 44 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
  - 45 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
  - 46 Fang Y, Fang D, Hu J. MicroRNA and its roles in esophageal cancer. *Med Sci Monit* 2012; 18: RA22-RA30 [PMID: 22367141]
  - 47 Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett* 2013; 329: 125-136 [PMID: 23196059 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.001]
  - 48 Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, Zhao Y, Budhu A, Schetter AJ, Braun R, Reimers M, Kumamoto K, Hughes D, Altorki NK, Casson AG, Liu CG, Wang XW, Yanaihara N, Hagiwara N, Dannenberg AJ, Miyashita M, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15:

- 6192-6200 [PMID: 19789312 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1467]
- 49 Guo Y, Chen Z, Zhang L, Zhou F, Shi S, Feng X, Li B, Meng X, Ma X, Luo M, Shao K, Li N, Qiu B, Mitchelson K, Cheng J, He J. Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 26-33 [PMID: 18172293 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-4418]
- 50 Ma J, Hong L, Xu G, Hao J, Wang R, Guo H, Liu J, Zhang Y, Nie Y, Fan D. miR-483-3p plays an oncogenic role in esophageal squamous cell carcinoma by targeting tumor suppressor E124. *Cell Biol Int* 2016; 40: 448-455 [PMID: 26801660 DOI: 10.1002/cbin.10585]
- 51 Ma G, Jing C, Li L, Huang F, Ding F, Wang B, Lin D, Luo A, Liu Z. MicroRNA-92b represses invasion-metastasis cascade of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 20209-20222 [PMID: 26934001 DOI: 10.18632/oncotarget.7747]
- 52 Sun J, Song K, Feng X, Gao S. MicroRNA-367 is a potential diagnostic biomarker for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 363-369 [PMID: 26777997 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.042]
- 53 Wang XC, Zhang ZB, Wang YY, Wu HY, Li DG, Meng AM, Fan FY. Increased miRNA-22 expression sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to irradiation. *J Radiat Res* 2013; 54: 401-408 [PMID: 23188185 DOI: 10.1093/jrr/rrs113]
- 54 Hummel R, Watson DI, Smith C, Kist J, Michael MZ, Haier J, Hussey DJ. Mir-148a improves response to chemotherapy in sensitive and resistant oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma cells. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 429-438 [PMID: 21246413 DOI: 10.1007/s11605-011-1418-9]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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



## 胃癌多药耐药在ABC转运蛋白、细胞凋亡和长链非编码RNA方面的研究进展

符兆英

### 背景资料

对肿瘤化疗药耐药的认识已经有数十年的历史,并对耐药机制提出了数种假说,但耐药的机制尚未完全明了。

符兆英, 延安大学分子生物学与免疫学研究所; 延安大学医学院 陕西省延安市 716000

符兆英, 教授, 目前主要从事中药抗癌研究和肿瘤分子靶向的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81760732; 陕西省科学技术研究发展计划资助项目, No. 2016SF-280。

作者贡献分布: 本文由符兆英独立完成

通讯作者: 符兆英, 教授, 716000, 陕西省延安市宝塔区光华路38号, 延安大学医学院. [yadxfzy@yau.edu.cn](mailto:yadxfzy@yau.edu.cn)  
电话: 0911-2412293

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-24

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-11-18

### Role of ATP-binding cassette transporters, apoptosis, and long non-coding RNAs in gastric cancer multidrug resistance

Zhao-Ying Fu

Zhao-Ying Fu, Institute of Molecular Biology and Immunology, Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81760732; Shaanxi Science and Technology Research and Development Program, No. 2016SF-280.

Correspondence to: Zhao-Ying Fu, Professor, Medical School of Yan'an University, 38 Guanghua Road, Baota District, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. [yadxfzy@yau.edu.cn](mailto:yadxfzy@yau.edu.cn)

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-24

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-11-18

### Abstract

Cancer multidrug resistance refers to the cross resistance of cancer cells to a variety of anticancer drugs, which can be primary or secondary. Several mechanisms attribute to cancer multidrug resistance. In this paper, the recent progress in the understanding of the mechanisms of multi-drug resistance of gastric cancer cells with regard to the role of adenosine triphosphate binding cassette transporters, apoptosis, and long non-coding RNAs is reviewed.

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

Key Words: Multidrug resistance; Gastric cancer; ATP-binding cassette transporter; Apoptosis; MicroRNA; Long non-coding RNAs

Fu ZY. Role of ATP-binding cassette transporters, apoptosis, and long non-coding RNAs in gastric cancer multidrug resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2838-2850 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2838>

### 摘要

肿瘤多药耐药指癌细胞对多种不同的抗癌药物的交叉性耐药, 可以是原发性的或继发性的, 耐药的机制有多种。本文对胃癌细胞通过上调ABC转运蛋白超家族成员的表达使药物外排增加和抑制或逃避细胞凋亡而

### 同行评议者

范辉, 副教授, 主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 李琦, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科; 杨秋蒙, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院消化病学



引起多药耐药以及长链非编码RNA在胃癌多药耐药形成中的作用的研究进展做了总结论述。

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

关键词: 多药耐药; 胃癌; ABC转运蛋白; 细胞凋亡; MicroRNA; 长链非编码RNA

**核心提要:** 肿瘤多药耐药是肿瘤药物治疗中存在的一个严重问题, ABC转运蛋白超家族成员表达上调使药物外排增加和细胞凋亡受抑制是癌细胞耐药的两种重要机制。新近的研究发现, 长链非编码RNA在胃癌多药耐药的调节中起着重要的作用。

符兆英. 胃癌多药耐药在ABC转运蛋白、细胞凋亡和长链非编码RNA方面的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2838-2850 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2838>

## 0 引言

胃癌是全球常见的一种恶性肿瘤, 在东亚国家更为多见; 在中国, 其发病率和死亡率居所有恶性肿瘤之第2位<sup>[1,2]</sup>。早期胃癌先行手术治疗, 术后进行化学治疗和其他辅助治疗, 而中晚期胃癌则以化疗为主要治疗手段; 但由于癌细胞往往对化疗药物产生多药耐药, 而使疗效不佳或肿瘤复发<sup>[3,4]</sup>。癌细胞对化疗药的耐受可以是原发性的或天然性的耐受, 亦称内在性的耐受, 即有些癌细胞本身即携带有耐药的遗传特征; 也可能是继发性的或获得性的耐受, 即癌细胞在化疗药应用后被诱导产生耐药性。多种癌症都可以产生多药耐药; 一些胃肠道肿瘤对化疗药具有内在的耐受性<sup>[5]</sup>。

肿瘤多药耐药是指肿瘤一旦对某一种化疗药物产生耐药, 就可以对多种化学性质不同和作用机制不同的化疗药物产生交叉性耐药<sup>[3,4]</sup>。已发现癌细胞可经多种机制对化疗药产生耐药, 包括上调ABC转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC transporter)超家族某些成员的表达使药物外排增加、抑制细胞凋亡或对凋亡的敏感性降低、增强DNA修复能力、改变药物作用的靶分子、促进药物在细胞内的代谢和减弱药物的毒性等<sup>[3-8]</sup>。不同的肿瘤可以

通过不同的机制耐药, 一种肿瘤可以通过数种机制耐药, 肿瘤对不同的药物可以通过相同的和/或不同的机制耐药。本文回顾论述了ABC transporter超家族成员过表达和细胞凋亡受抑制这两种机制引起胃癌多药耐药的研究进展, 并总结了近几年来长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在胃癌多药耐药形成中作用的研究成果。

## 1 ABC transporter超家族成员过表达与胃癌多药耐药

ABC transporter超家族是非常大的一个(膜)转运蛋白超家族, 该超家族成员的蛋白通常由多个亚基组成, 其中一个或两个为跨膜蛋白、另一个或两个为膜相关的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶。ATP酶利用ATP的结合和水解为多种物质的跨膜转运提供能量。原核生物的ABC transporter有向细胞内泵入和向细胞外泵出2种类型, 而真核生物的ABC transporter只有向细胞外泵出的作用<sup>[9-13]</sup>。人类的ABC transporter共49个成员, 分为7个亚家族, 从ABCA到ABCG。ABC transporter具有生理作用, 但也可以介导细胞对药物的耐受。介导人类肿瘤多药耐药的ABC transporter超家族成员最主要的是ABCB1蛋白, 此外还有ABCC1/ABCC2蛋白以及ABCG2蛋白<sup>[14-19]</sup>。

**1.1 ABCB1蛋白与胃癌多药耐药** ABCB1(ATP-binding cassette sub-family B member 1)蛋白属ABC transporter超家族B亚家族的一个成员, 由ABCB1基因编码, 亦称P-糖蛋白(permeability glycoprotein, P-gp)或多耐药基因1(multidrug resistance gene 1, MDR1), 由12个跨膜结构域(N-端和C-端各6个)和一个大的主要位于细胞内的细胞质结构域(在N-端和C-端之间)组成, 后者有ATP结合位点<sup>[19-21]</sup>。进入细胞内的底物从ABCB1蛋白细胞质结构域的开口处进入, 随着ATP分子与ATP结合位点的结合和ATP的水解, 底物被排出胞外; 同时, ATP水解产生的磷酸亦被释放; ATP结合位点的ADP被新的ATP分子置换, 从而可以开始下一个循环的底物泵出<sup>[19,22,23]</sup>。ABCB1蛋白能将进入细胞的外源性物质(毒物、药物等)泵出细胞外; 多种正常细胞表达ABCB1蛋白, 但在耐药的癌细胞ABCB1蛋白呈超表达<sup>[19]</sup>。ABCB1蛋白的底物非常广泛, 其中包括多种化

■ 研发前沿  
长链非编码RNA和microRNA调节是近年来肿瘤多药耐药机制研究的热点。

# 创新视点

本文对胃癌多药耐药最重要的两种机制(ABC转运蛋白和细胞凋亡)以及长链非编码RNA和microRNA的调节作用近年来研究进展作了总结论述。

疗药物如阿霉素、道诺霉素(柔红霉素)、长春新碱、长春花碱、依托泊苷、替尼泊苷、紫杉醇和放线菌素D等。

胃癌标本的免疫组织化学染色发现<sup>[24,25]</sup>, ABCB1蛋白在胃癌细胞的细胞膜和细胞质中都有分布. Hu等<sup>[25]</sup>发现, 59份未用化疗药治疗的胃癌组织标本中, ABCB1蛋白的表达率为86.4%, 这些组织中ABCB1蛋白的表达率与胃癌的病理组织(分化程度)类型没有关联性. 该结果支持胃癌对化疗药物具有内在的或固有的耐药性的观点. 研究<sup>[24]</sup>还发现, ABCB1蛋白的表达在对阿霉素、高喜树碱等化疗药耐受的胃癌组织中显著性地比在对这些化疗药敏感的胃癌组织中高. Shi等<sup>[26]</sup>用免疫组织化学染色发现, 69份胃贲门腺癌标本中ABCB1蛋白的表达率为49.2%, 而作为对照的正常组织ABCB1蛋白的表达率为0%; 有转移的胃癌ABCB1蛋白的表达率比没有转移的更高(67.5% vs 24.1%); ABCB1蛋白的表达率与胃癌的临床病理分期相关而与胃癌的分化程度无关。

近年来的许多研究表明, 微小RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤多药耐药上起着重要的作用; 化疗药物的应用可以引起miRNA表达的异常上调或下调并进而经不同机制导致癌细胞的耐药; 多种miRNA可以通过调节ABCB1蛋白的表达而介导癌细胞多药耐药. Lu等<sup>[27]</sup>发现, microRNA-129(miR-129)在耐顺铂的胃癌组织和细胞中呈低表达; 过表达miR-129可以减低胃癌细胞对顺铂的耐药性, 而敲低miR-129则减弱胃癌细胞对顺铂的敏感性; miR-129作用的靶分子是ABCB1蛋白; miR-129结合于ABCB1蛋白mRNA的3'末端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)而下调其表达; 因此, 我们认为miR-129通过抑制ABCB1蛋白的表达而逆转胃癌对顺铂的耐药. 用实时定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测体外培养的胃癌传代细胞中ABCB1蛋白的表达发现, 下调miR-27a可以显著性地降低ABCB1蛋白的表达<sup>[28]</sup>. 用实时定量PCR检测胃癌组织标本中ABCB1蛋白的表达的结果显示, 与癌旁正常组织相比, miR-27a在胃癌组织中明显高表达、miR-27a的高表达与胃癌的组织病理学分级显著相关; 在胃癌传代细胞, 下调miR-27a的表达可以明显增强抗肿瘤药派立福辛抑制细胞生

长的活性, 其机制可能是下调了P-gp的表达<sup>[29]</sup>. Wang等<sup>[30]</sup>报道, miR-19a/b在多药耐药细胞系中表达上调并降低胃癌细胞对化疗药的敏感性, miR-19a/b通过增加P-gp的表达水平而加速胃癌细胞对化疗药阿霉素的排出。

Shang等<sup>[31]</sup>于2014年用高通量功能筛选技术找出11种调控胃癌多药耐药的miRNA, 其中的miR-508-5p能够最有效地逆转肿瘤多药耐药; 过表达miR-508-5p足以在体外逆转癌细胞对多种化疗药的耐药并在体内增强肿瘤对化疗的敏感性; 进一步的研究显示, miR-508-5p能够直接靶向于ABCB1基因和ZNRD1基因的3'-UTR从而抑制它们在mRNA和蛋白质水平的表达, 对ZNRD1的抑制同时导致ABCB1的降低; 以上发现提示, miR-508-5p/ZNRD1/ABCB1调节环在胃癌多药耐药的调节上起着关键性的作用. Shang等<sup>[32]</sup>于2016年又研究了miR-508-5p在耐药胃癌细胞中被下调的机制, 他们发现, miR-27b能够直接靶向细胞周期蛋白(cell cyclin G1, CCNG1)的3'-UTR, 通过抑癌基因P53而上调miR-508-5p的表达(CCNG1是一种重要的细胞周期调控因子, 能够负性调节P53蛋白的稳定性); 因此miR-27b/CCNG1/P53/miR-508-5p轴在胃癌多药耐药的形成中起着重要的作用; 通过对胃癌组织中miR-27b和miR-508-5p表达的检测, 他们还发现, miR-27b和miR-508-5p都高表达的胃癌对化疗更敏感。

1.2 ABCC1/ABCC2蛋白与胃癌多药耐药 ABCC1和ABCC2(ATP-binding cassette sub-family C member 1, 2)蛋白为ABC transporter超家族C亚家族的两个成员, 分别由ABCC1基因和ABCC2基因编码, 二者与多种药物的耐受相关, 又分别称为多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)1和2(MRP1, MRP2)<sup>[33-36]</sup>. ABCC1和ABCC2可以介导神经母细胞瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌和结肠癌等<sup>[37-43]</sup>对化疗药的耐药, 也有介导胃癌耐药的报道. Chen等<sup>[44]</sup>在体外诱导分离出了对三氧化二砷耐受的胃癌细胞株SGC7901/AS, 发现该细胞株ABCB1蛋白和基因的表达升高最明显, 同时也有ABCC1和ABCC2蛋白和基因表达的升高. Yu等<sup>[45]</sup>回顾了119例胃癌中MRP等的表达, 结果发现MRP的表达阳性率为42.9%. 靳胜<sup>[46]</sup>用实时荧

光定量PCR检测了47例胃癌标本和17例正常胃组织的MRP、脂蛋白受体相关蛋白和*ABCB1*基因的表达, 结果发现, 3种基因在胃癌标本中的表达均高于正常胃组织, MRP在早期胃癌中的表达显著高于进展期胃癌, 在高、中分化腺癌中的表达显著高于低分化和未分化腺癌, 在病情恶化患者中MRP表达上调30%。Hu等<sup>[25]</sup>检测了59例胃癌标本中*ABCB1*和MRP等的表达, 结果发现*ABCB1*和MRP的表达阳性率分别为86.4%和27.1%。以上两项研究的病人在术前均未使用化疗药。Ji等<sup>[47]</sup>发现, 来自间充质干细胞的外泌体在体内和体外显著性地增加了胃癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的耐药, 其机制包括对抗凋亡和增强MDR1和MRP等蛋白的表达。Takegawa等<sup>[48]</sup>发现胃癌细胞株N87-TDMR对T-DM1的耐药是因ABCC2和ABCG2表达异常使药物外排增加引起的: N87-TDMR中ABCC2和ABCG2表达上调, 用MK571抑制ABCC2和ABCG2能够恢复药物敏感性。

**1.3 ABCG2蛋白与胃癌多药耐药** ABCG2(ATP-binding cassette sub-family G member 2)蛋白属ABC transporter超家族G亚家族的一个成员, 由*ABCG2*基因编码, 最初是在乳腺癌耐药细胞系中发现的, 故又称为乳腺癌耐药蛋白, 后来发现ABCG2蛋白与多种肿瘤包括胃癌的耐药相关<sup>[49-58]</sup>。Wang等<sup>[59]</sup>报道, ABCG2在胃癌患者频繁地异常表达, ABCG2在胃癌标本和胃癌细胞系均表达极度上调, 并与胃癌临床病理特征和预后不良相关。用ABCG2 siRNA转染MKN-45胃癌细胞, 能够抑制细胞增殖、阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡。我们还发现, ABCG2与胃癌的一种关键性启动子CRKL相关, 用ABCG2 siRNA转染MKN-45细胞能使CRKL下调, 在MKN-45细胞中过表达CRKL可以恢复siRNA转染引起的ABCG2表型改变。Zhang等<sup>[60]</sup>报道, miR-132在Lgr5阳性胃癌干细胞中表达上调, miR-132的高表达与胃癌患者对化疗药的耐药相关、与患者的预后相关。功能分析发现, miR-132在体内外均能促进Lgr5阳性胃癌干细胞对顺铂的耐药。用双荧光酶报告基因分析发现, SIRT1是miR-132的直接靶标。在胃癌标本中, miR-132表达与SIRT1表达呈反相关。进一步的研究发现, ABCG2是SIRT1的下游靶标; 过表达SIRT1可通过促进

转录因子CREB的去乙酰化而下调ABCG2表达; CREB结合于ABCG2启动子而诱导ABCG2的转录。Zhao等<sup>[61]</sup>用含部分随机的 $4 \times 10^6$ 条siRNA的逆转录病毒文库转染胃癌SGC7901细胞寻找耐药相关基因, 得到12个耐药化疗药表柔比星的细胞集落, 从这12个耐药集落中鉴定出两种基因: *GAS1*(growth arrest-specific 1)和*PTEN*(phosphatase and tensin homolog); *GAS1*的抑制导致SGC7901细胞对表柔比星显著的耐药和对5-Fu和顺铂的交叉性耐药。 *GAS1*基因的被抑制导致ABCB1和ABCG2的表达上调(但没有ABCC1表达上调)使药物外排增加所以细胞耐药, 敲低ABCB1和ABCG2能部分地逆转*GAS1*抑制导致的细胞耐药。IMMU-132是抗体与抗肿瘤药SN-38偶联的一种抗体-药物偶联物, 在治疗时往往由于ABC transporter介导的耐药而使治疗失败。Chang等<sup>[62]</sup>研究了用ABC transporter抑制剂YHO-13351逆转耐药增强IMMU-132治疗效果的作用。他们建立了两个耐药细胞株: 来源于乳腺癌MDA-MB-231细胞的耐药细胞株MDA-MB-231-S120和来源于胃癌NCI-N87细胞的耐药细胞株NCI-N87-S120。他们发现, 这两个细胞株在体外对SN-38的敏感性下降(IC<sub>50</sub>比未耐药的MDA-MB-231细胞和NCI-N87细胞分别上升约50倍), 这两株耐药细胞均发现有ABCG2表达升高但没有ABCB1表达升高, 用ABC transporter抑制剂YHO-13351处理这两株细胞可以恢复SN-38的细胞毒性, YHO-13351与IMMU-132合用能够增加NCI-N87-S120移植鼠的中位生存期。

**应用要点**  
临床医生在选择化疗药物之前若能对患者癌细胞对相应化疗药的敏感性做一测试, 应该非常有助于合理选择药物和优化治疗效果。

## 2 细胞凋亡受抑制与胃癌多药耐药

化疗药物杀伤肿瘤细胞的重要机制, 是通过引起DNA损伤、干扰DNA合成、或阻遏有丝分裂而最终引起细胞凋亡<sup>[63,64]</sup>。癌细胞对化疗药产生多药耐药的另一个重要机制是抑制或逃避细胞凋亡<sup>[65,66]</sup>。细胞凋亡的始动主要有两条通路: 外源性通路和内源性通路。外源性通路亦称死亡受体通路, 通过细胞膜上的死亡受体如Fas(First apoptosis signal)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)而启动细胞凋亡, 该通路主要活化caspase-8。内源性通路亦称线粒体通路, 通过线粒体蛋白如SMACs(second mitochondria-derived activator of caspases)和细



# □ 同行评价

该综述试图从P-糖蛋白、细胞凋亡以及长链非编码RNA三个角度探讨在胃癌多药耐药的发生机制. 文章具有一定的新颖. 此外, 论文的逻辑性强, 有较多作者的见解和评论. 对胃癌耐药研究的相关学者、研究人员的研究工作具有参考价值.

胞色素c向细胞浆的外溢而启动细胞凋亡, 该通路主要活化caspase-9. 活化的caspase-8和caspase-9引起caspase-3的连锁活化而最终导致细胞结构降解和细胞死亡<sup>[67-70]</sup>.

**2.1 内源性凋亡通路与胃癌多药耐药** 多种化疗药物可通过线粒体途径诱导细胞凋亡. 研究显示, 线粒体裂解能够诱发细胞凋亡, 而线粒体融合可以抑制细胞凋亡, 前者是因为线粒体裂解促进了细胞色素c的释放; Aung等<sup>[71]</sup>发现, 在阿霉素作用下线粒体膜蛋白18(mitochondrial membrane protein 18, MTP18)可促进动力相关蛋白1在线粒体聚集并引起线粒体裂解或碎片化从而诱导胃癌细胞发生凋亡; 他们还发现, 在阿霉素治疗过程中, MTP18的表达下调, 故认为MTP18低表达是胃癌细胞通过细胞凋亡途径而耐药的一种机制. Liang等<sup>[72]</sup>报道, 紫草素(一种天然萘醌)能通过增加细胞内的活性氧而使线粒体膜去极化最终诱发细胞凋亡, 其机制除了caspase依赖性的(通过细胞色素c的释放活化caspase酶)外, 还包括caspase非依赖性的, 后者介导凋亡诱导因子和内切酶G的核转运. 紫草素能在体内和体外增加胃癌细胞对化疗药5-Fu和奥沙利铂的敏感性. Tang等<sup>[73]</sup>发现, 在对顺铂耐药的胃癌细胞中, 磷酸化的丝切蛋白呈过表达, 顺铂能使非耐药的胃癌细胞的丝切蛋白去磷酸化但不能使耐药细胞的丝切蛋白去磷酸化. 但是, 中药左金丸能诱导耐药胃癌细胞的丝切蛋白去磷酸化并促进该蛋白从细胞质进入线粒体, 最终经线粒体通路活化细胞凋亡. 向耐顺铂胃癌细胞转染丝切蛋白特异性siRNA能够抑制这一作用.

**2.2 外源性凋亡通路与胃癌多药耐药** Yin等<sup>[74]</sup>报道, 用外源性凋亡通路的Fas受体基因转染, 能够逆转人胃癌SGC7901/VCR细胞的多药耐药, 其机制可能是增敏了细胞凋亡和抑制了ABCB1蛋白. Zhang等<sup>[75]</sup>报道,  $\alpha$ -生育酚琥珀酸酯与阿霉素合用, 能增加Fas蛋白表达水平并诱导胃癌细胞凋亡. Lim等<sup>[76]</sup>研究了熊去氧胆酸对顺铂耐药细胞的作用, 结果发现, 熊去氧胆酸作用后, 死亡受体Fas转位于脂筏并诱发细胞凋亡. Li等<sup>[77]</sup>研究了*Mcl-1*基因沉默对耐药胃癌细胞系的作用及其机制, 结果发现, 用siRNA能够有效地沉默*Mcl-1*基因的表达并阻滞细胞周期进展和促进细胞凋亡从而在一定

程度上逆转细胞对长春新碱、顺铂和5-Fu的耐药, 其机制是增强或减弱了Fas和Bcl-2等基因的表达. Na等<sup>[78]</sup>报道, 对TRAIL(TNF-related apoptosis-inducing ligand)耐受的胃癌细胞经信号通路特异性抑制剂环巴胺作用后, 能通过上调死亡受体DR5的表达而增加对TRAIL诱导的凋亡的敏感性; survivin具有对抗DR5的作用, 而环巴胺能减弱survivin的表达.

**2.3 Bcl-2家族蛋白与胃癌多药耐药** Bcl-2家族由进化上保守的含有Bcl-2同源结构域的多个成员组成, 在细胞凋亡的调控上发挥着非常重要的作用. 该家族的Bax是非常重要的凋亡促进蛋白、Bcl-2是非常重要的凋亡抑制蛋白. 耐药的肿瘤中Bax往往呈低表达而Bcl-2往往呈超表达, 使癌细胞对化疗药的敏感性下降并逃避凋亡.

Fan等<sup>[79]</sup>发现, 锌指蛋白家族的成员ZNF139能够通过调节Bax和Bcl-2等凋亡相关基因而介导胃癌细胞对凋亡的耐受, 用siRNA抑制ZNF139的表达能够显著下调胃癌细胞中Bcl-2和survivin的表达、显著上调Bax和caspase-3的表达, 并引起胃癌细胞的凋亡率显著升高. 周露婷等<sup>[80]</sup>用免疫组化检测了Bcl-2蛋白在胃癌组织中的表达, 结果发现, 胃癌组织中Bcl-2蛋白的阳性率为70.4%, 5-Fu、阿霉素和丝裂霉素对Bcl-2阳性表达胃癌的抑制率显著低于对Bcl-2阴性表达胃癌的抑制率, Bcl-2的阳性表达与上述3种药物的体外耐药相关, 故认为Bcl-2能介导胃癌耐药, 其高表达是胃癌产生多药耐药的一个原因. Ji等<sup>[81]</sup>发现, CD133<sup>+</sup>胃癌细胞比CD133<sup>-</sup>细胞对化疗药更耐受, 骨髓间充质干细胞(BM-MSC)能够通过下调Bax表达和上调Bcl-2表达而增加CD133<sup>+</sup>胃癌细胞的抗凋亡能力和耐药性, 其机制是BM-MSC在CD133<sup>+</sup>胃癌细胞中诱发了PI3K/Akt信号, 阻断PI3K/Akt信号能够抑制耐药形成. Zhao等<sup>[82]</sup>发现, 低氧诱导因子1 $\alpha$  siRNA转染耐药胃癌细胞OCUM-2MD3/L-OHP后, Bcl-2等表达下调而Bax等表达上调, 提示低氧诱导因子1 $\alpha$ 是通过调节这些凋亡相关基因而介导胃癌耐药的. Xu等<sup>[83]</sup>报道, 曲克芦丁(在茶叶、咖啡、谷物和多种水果蔬菜中含有的一种黄酮类物质)与5-Fu合用能抑制Bcl-2表达和上调Bax表达并增加耐药胃癌细胞对5-Fu的敏感性. Zhao等<sup>[61]</sup>的研究



发现, 胃癌SGC7901细胞对化疗药表柔比星、5-Fu和顺铂耐药的主要机制之一是*GAS1*基因被抑制导致Bcl-2/Bax比值升高使细胞凋亡受抑制, 抑制Bcl-2能够解除凋亡抑制。

许多种的miRNA可以通过调节Bax和Bcl-2表达而介导癌细胞耐药。Chen等<sup>[84]</sup>发现, miRNA-200c能诱导E-钙黏素的表达并进而增加SGC7901/DDP细胞对化疗药顺铂的敏感性; E-钙黏素增加癌细胞对化疗药敏感性的机制是上调Bax表达和下调Bcl-2表达并促进细胞凋亡。智慧等<sup>[85]</sup>发现, *Bcl-2*基因直接受miR-125b调控, 在耐药细胞株中上调miR-125b表达能显著抑制Bcl-2蛋白表达水平, 并显著增加耐药细胞对长春新碱、阿霉素、依托泊苷和顺铂的敏感性、显著增加耐药细胞在长春新碱诱导下的凋亡。Wang等<sup>[86]</sup>研究了miR-503在胃癌对顺铂耐药中所起的作用, 结果发现, miR-503的高表达能够增加耐药细胞株SGC7901/DDP对顺铂的敏感性, miR-503的直接靶基因有胰岛素样生长因子-1受体(IGF1R)和Bcl-2, 在SGC7901/DDP细胞中增强miR-503的表达能够降低IGF1R和Bcl-2的表达从而增敏顺铂诱导的细胞凋亡。Zhuang等<sup>[87]</sup>报道, miR-143在顺铂耐药细胞株中呈低表达, 同时伴有IGF1R和Bcl-2的高表达, miR-143的靶基因也是IGF1R和Bcl-2, 增强miR-143的表达能够降低IGF1R和Bcl-2的表达而增加顺铂诱导的SGC7901/DDP细胞的凋亡, 故认为miR-143通过靶向IGF1R和Bcl-2而介导了胃癌细胞对顺铂的耐药。Wang等<sup>[30]</sup>报道, miR-19a/b在耐药胃癌细胞中表达上调, 其表达上调使胃癌对化疗药的敏感性下降, miR-19a/b除了能加快药物从细胞的排出外, 还能通过调节Bcl-2和Bax而抑制细胞凋亡, miR-19a/b通过靶向蛋白激酶B磷酸化的抑制因子PTEN而发挥作用。Wang等<sup>[88]</sup>还发现, 参与染色体分离的中心粒蛋白Shugoshin1能通过调节Bcl-2和Bax等而抑制细胞凋亡并介导胃癌细胞对阿霉素的耐药。除上述miRNA外, miR-27a、miR-27b、miR-29、miR-34、miR-187、miR-203、miR-1271、miR-15b和miR-16也能通过靶向Bax和Bcl-2以及其他凋亡相关基因而调控胃癌多药耐药<sup>[89-92]</sup>。

### 3 lncRNA在胃癌多药耐药形成中的作用

lncRNA指的是长度大于200 nt的lncRNA分子,

在非编码RNA转录组中占较大比例, 参与基因转录调控、转录后调控和表遗传调控<sup>[93,94]</sup>。近几年来, lncRNA在肿瘤发生发展、肿瘤转移和肿瘤多药耐药形成中的作用被受到高度重视<sup>[95-100]</sup>。lncRNAs能通过ABC transporter和细胞凋亡等而调节胃癌多药耐药。

**3.1 lncRNA在耐药和非耐药胃癌细胞中的差异表达** 王颖<sup>[101]</sup>于2012年利用高通量lncRNA芯片比较了胃癌耐药细胞株SGC7901/ADR和SGC7901/VCR与亲本细胞SGC7901的lncRNA表达谱差异, 结果发现, SGC7901/ADR细胞和SGC7901/VCR细胞与SGC7901细胞lncRNA表达差异在2倍以上的分别有1499条和1420条: 其中627条为交集差异, 即在两种耐药细胞中均呈差异表达; 差异在4倍以上的有32种: 其中上调的和下调的各占16种; 差异最大的一种lncRNA(DMTF1v4)在SGC7901/ADR细胞中上调25.89倍, 在SGC7901/VCR细胞中上调21.42倍; 基因芯片差异倍数、邻近编码基因信息分析、phyloP物种进化保守性评分、实时定量PCR表达水平验证等均提示, DMTF1v4可能是介导胃癌多药耐药的一种关键性lncRNA分子。Wang等<sup>[102]</sup>于2015年又用高通量lncRNA微阵列分析发现, 胃癌细胞系SGC7901及其衍生的SGC7901/VCR和SGC7901/ADR耐药细胞株总共表达27833条lncRNA, 差异表达1637条(差异倍数 $\geq 2.0$ ): 其中638条为表达上调, 999条为表达下调; 上调最高的差异倍数为146, 下调最大的差异倍数为59。通路分析显示, 有20条通路与lncRNA转录物的上调相关, 15条通路与lncRNA转录物的下调相关。张哲<sup>[103]</sup>于2015年用高通量表达谱芯片筛选SGC7901/ADR和SGC7901/VCR相对于SGC7901的差异表达基因, 发现了一大批差异表达的lncRNA和miRNA分子。SGC7901/ADR细胞和SGC7901/VCR细胞相对于SGC7901细胞lncRNA分子表达上调4倍以上的分别有1811个和1571个, 其中有683个交集。SGC7901/ADR细胞和SGC7901/VCR细胞相对于SGC7901细胞lncRNA分子表达下调4倍以上的分别有2080个和1693个, 其中有885个交集。lncRNA分子在两株耐药细胞表达上调10倍以上的共有19个; 用qRT-PCR验证了从其中选出的10个lncRNA分子的表达水平, 结果显示, 所验证的分子都在两株耐药细胞中显著表达上调。

3.2 lncRNAs主要经ABC transporter对胃癌多药耐药的调节 王颖<sup>[101]</sup>用高通量lncRNA芯片等技术筛选分析出胃癌耐药细胞株SGC7901/ADR和SGC7901/VCR与亲本细胞SGC7901差异表达最大、最可能介导胃癌多药耐药的lncRNA分子DMTF1v4后, 进一步研究发现, DMTF1v4在原发性胃腺癌组织中的表达水平与癌组织在体外培养时对化疗药物的敏感率呈负相关; 用siRNA下调DMTF1v4在SGC7901/ADR细胞和SGC7901/VCR细胞中的表达可以增加这些细胞对ABCB1蛋白相关化疗药物(如阿霉素、长春新碱、紫杉醇)的敏感度. 阿霉素蓄积滞留实验显示, DMTF1v4表达水平的下调能使SGC7901/ADR中阿霉素的蓄积比例增加、外排比例减少. Western blot检测显示, 下调DMTF1v4表达能使SGC7901/ADR细胞和SGC7901/VCR细胞的ABCB1蛋白表达下调, 而多药耐药相关蛋白MRP的表达没有显著变化. 裸鼠皮下异位移植瘤实验表明, DMTF1v4下调组肿瘤细胞的增殖被抑制. 在SGC7901/ADR细胞中下调DMTF1v4的表达后, ABCB1蛋白表达水平也随之显著下降. 双荧光素酶报告基因分析显示, DMTF1v4是通过增强子样作用而促进ABCB1蛋白的表达. *CASC9*(Cancer Susceptibility Candidate 9)是由染色体8q21.11编码的一种lncRNA, Shang等<sup>[104]</sup>用微阵列技术发现, *CASC9*基因在胃癌组织中的表达比正常胃癌组织高出近8倍, 进一步的研究发现, 敲低*CASC9*基因后可以恢复多药耐药胃癌细胞BGC823/DR和SGC7901/DR对化疗药紫杉醇和阿霉素的敏感性, 该作用与ABCB1蛋白的低表达相关. Lan等<sup>[105]</sup>研究了lncRNA ANRIL(antisense non-coding RNA in the INK4 locus)在胃癌多药耐药中的作用, 结果发现, ANRIL在对顺铂和5-Fu耐药的胃癌组织中呈高表达、在对顺铂和5-Fu耐药的胃癌细胞(BGC823/DDP和BGC823/5-Fu)中亦呈高表达, 用ANRIL siRNA转染BGC823/DDP细胞和BGC823/5-Fu细胞后再分别用顺铂和5-Fu处理, 可以降低细胞存活率和侵袭力并增加细胞凋亡率, 用IC50分析发现, ANRIL敲低或沉默的BGC823/DDP细胞和BGC823/5-Fu细胞对顺铂和5-Fu的敏感性增加, 用qRT-PCR和Western blotting检测发现, *ANRIL*基因敲低的BGC823/

DDP细胞和BGC823/5-Fu细胞中ABCB1蛋白呈低表达, 回归分析显示, *ANRIL*基因的表达和ABCB1基因的表达呈正相关. *MRUL*(MDR-related and upregulated lncRNA)是位于ABCB1基因下游400 kb处的lncRNA基因, Wang等<sup>[106]</sup>发现, *MRUL*能通过增强子样作用而上调阿霉素耐药细胞SGC7901/ADR和长春新碱耐药细胞SGC7901/VCR中ABCB1基因的表达. Hang等<sup>[107]</sup>的研究发现, 在对顺铂耐药的两株胃癌细胞(SGC7901/DDP和BGC823/DDP)中, *Notch 1*基因呈高表达, 向不耐药的亲本细胞(SGC7901和BGC823)中转染*Notch 1*过表达的载体质粒, 可使细胞中*Notch 1*基因高度表达; 同时发现, 这两种细胞中ABCB1蛋白和ABCC1蛋白亦呈高表达, 而细胞凋亡受抑制; 经筛选发现lncRNA AK022798参与了这一过程, 用siRNA干扰AK022798的表达可上调ABCB1蛋白和ABCC1蛋白的表达并增强细胞凋亡, 故我们认为, 是*Notch 1*的高表达促进了AK022798的高表达从而导致了SGC7901/DDP细胞和BGC823/DDP细胞的耐药.

3.3 lncRNAs主要经细胞凋亡对胃癌多药耐药的调节 张哲<sup>[103]</sup>在SGC7901/ADR和SGC7901/VCR两株耐药细胞筛选出19个表达上调10倍以上的lncRNA分子, 用qRT-PCR验证显示, 其中表达升高幅度最大的两个依次是AK127463和UCA1, 但由于AK127463的干扰效果较差, 所以选取了UCA1做进一步研究. 在临床样本中检测UCA1的表达发现, UCA1在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁正常组织. UCA1可显著促进胃癌细胞对化疗药阿霉素、5-Fu和顺铂产生耐药, 该作用与癌细胞的抗凋亡能力增强相关; 下调UCA1表达可以逆转SGC7901/ADR细胞对化疗药的耐药性; 裸鼠移植瘤试验亦显示, 下调UCA1表达能够显著地增加胃癌细胞对化疗药的敏感性. 荧光原位杂交和胞浆核分离实验证实, UCA1主要分布在细胞浆, 细胞核中有少量分布, 提示UCA1主要是在转录后水平发挥其调节作用. UCA1序列中包含有let-7家族miRNA的结合位点, 其中以let-7e结合位点评分最高. Let-7e可降低UCA1双荧光素酶报告基因的荧光素信号强度, UCA1上let-7e结合位点的突变可部分抑制这一效应, 表明UCA1可与let-7e直接结合、通过竞争内

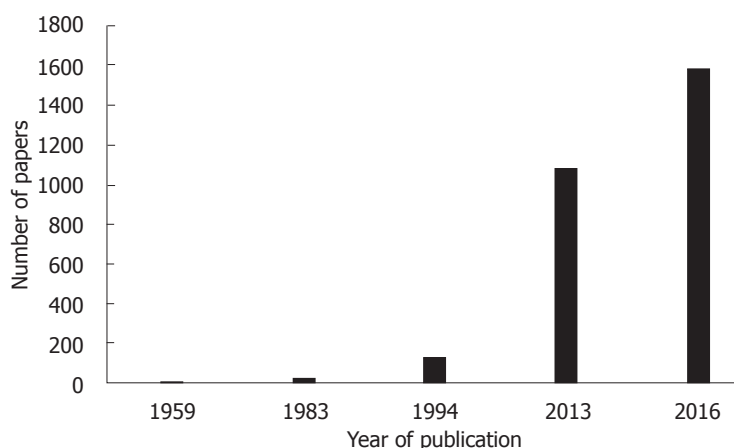


图1 肿瘤化疗耐药研究文献择年分布. 用((cancer[Title/Abstract])AND resistance[Title/Abstract])AND chemotherapy[Title/Abstract]在PubMed搜索所得结果.

表1 肿瘤化疗耐药研究文献分布情况

年代范围	论文数范围
1956 - 1982	1 - 9
1983 - 1993	23 - 93
1994 - 2012	126 - 952
2013 - 2016	1081 - 1585

源性RNA结合let-7e而发挥转录后调节作用. HMGA2是let-7e的下游靶分子. 在胃癌耐药细胞let-7e表达降低而HMGA2表达升高. 过表达let-7e或干扰HMGA2能降低阿霉素、5-Fu和顺铂对胃癌耐药细胞的IC<sub>50</sub>, 并可使药物诱导的细胞凋亡增加. Let-7e可以负调控HMGA2蛋白的表达, 说明HMGA2是Let-7e的下游靶分子. UCA1可以促进HMGA2蛋白表达, 该作用依赖于结合let-7, let-7结合位点突变可以抑制这一作用. 综上所述, lncRNA UCA1通过与let-7 miRNA家族(主要是let-7e)结合, 降低let-7对耐药相关基因HMGA2的抑制作用, 使HMGA2的表达升高, 通过抗凋亡作用而促进胃癌细胞的多药耐药. Shang等<sup>[108]</sup>研究了lncRNA UCA1对胃癌对阿霉素敏感性的影响, 结果发现, UCA1在胃癌中高表达, 沉默UCA1能够抑制Bcl-2表达并促进细胞凋亡. Zhang等<sup>[109]</sup>发现, lncRNA NEAT1(Nuclear-enriched abundant transcript 1)在阿霉素耐药胃癌细胞中表达升高, 沉默NEAT1能够增加SGC7901/ADR对阿霉素的敏感性、促进阿霉素诱导的细胞凋亡. Yan等<sup>[110]</sup>发现lncRNA HOTAIR(HOX antisense intergenic RNA)在对顺铂耐药的胃癌细胞和组织中明显上调, 过表达HOTAIR能增强细胞

增殖、减低细胞凋亡, 并发现HOTAIR通过直接结合于并抑制miR-126、促进VEGFA和PIK3R2表达并活化PI3K/AKT/ABCC1通路而介导胃癌细胞对顺铂的耐药. Zhang等<sup>[111]</sup>报道了lncRNA GHET1过表达在促进胃癌多药耐药形成中的作用. 他们发现, GHET1在耐药胃癌患者和耐顺铂胃癌细胞(BGC823/DPP和SGC7901/DDP细胞系)中表达升高, 沉默GHET1能够抑制BGC823/DPP细胞和SGC7901/DDP细胞的耐药, 转染GHET1 siRNA能显著地降低这两株顺铂耐药细胞的IC<sub>50</sub>. GHET1在亲代细胞BGC823和SGC7901中过表达能够降低细胞对顺铂的敏感性并减低细胞凋亡率, qRT-PCR和western blot检测发现, GHET1的过表达下调了BGC823和SGC7901细胞中Bax表达、上调了Bcl-2表达并上调了ABCB1和ABCC1表达. Zhang等<sup>[112]</sup>还发现, lncRNA PVT-1(Plasmacytoma variant translocation 1)在顺铂耐药胃癌患者和顺铂耐药胃癌细胞BGC823/DDP和SGC7901/DDP中呈高表达, 用PVT-1 siRNA转染BGC823/DDP和SGC7901/DDP再用顺铂处理, 可见细胞存活率显著下降、细胞凋亡率显著升高; 此外, 用qRT-PCR和Western blot检测发现, PVT1的上调还能增加ABCB1和MRP等的表达.

#### 4 结论

肿瘤多药耐药是肿瘤药物治疗的一大障碍. 对肿瘤对化疗药耐药的机制已经有数十年的历史<sup>[113-119]</sup>(图1, 表1), 并对耐药机制提出了数种假说, 但耐药的机制迄今尚未完全明了<sup>[120]</sup>. 近几年来, lncRNA在肿瘤多药耐药形成中的调节作用被受到重视, 相关领域研究论文的数量迅



速增加。对肿瘤多药耐药机制的深入理解将有助于我们采取相应的措施应对或逆转耐药；临床医生在选择化学治疗药物之前若能对癌细胞对相应化疗药的敏感性做一测试，应该非常有助于合理选择药物和改善治疗效果。

## 5 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 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]
- Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1369-1378 [PMID: 17944563 DOI: 10.1586/14737140.7.10.1369]
- Zhang D, Fan D. New insights into the mechanisms of gastric cancer multidrug resistance and future perspectives. *Future Oncol* 2010; 6: 527-537 [PMID: 20373867 DOI: 10.2217/fon.10.21]
- Long S, Sousa E, Kijjoo A, Pinto MM. Marine Natural Products as Models to Circumvent Multidrug Resistance. *Molecules* 2016; 21: pii: E892 [PMID: 27399665 DOI: 10.3390/molecules21070892]
- Yan LH, Wang XT, Yang J, Lian C, Kong FB, Wei WY, Luo W, Xiao Q, Xie YB. Reversal of multidrug resistance in gastric cancer cells by CDX2 downregulation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4155-4165 [PMID: 23864778 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4155]
- Huang GL, Shen DY, Cai CF, Zhang QY, Ren HY, Chen QX.  $\beta$ -escin reverses multidrug resistance through inhibition of the GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway in cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1148-1157 [PMID: 25632187 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1148]
- Andersen V, Svenningsen K, Knudsen LA, Hansen AK, Holmskov U, Stensballe A, Vogel U. Novel understanding of ABC transporters ABCB1/MDR/P-glycoprotein, ABCC2/MRP2, and ABCG2/BCRP in colorectal pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11862-11876 [PMID: 26557010 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11862]
- Stolarczyk EI, Reiling CJ, Paumi CM. Regulation of ABC transporter function via phosphorylation by protein kinases. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 621-635 [PMID: 21118091 DOI: 10.2174/138920111795164075]
- Srinivasan S, Bingham JL, Johnson D. The ABCs of human alternative splicing: a review of ATP-binding cassette transporter splicing. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12: 149-158 [PMID: 19152224]
- Hollenstein K, Dawson RJ, Locher KP. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Curr Opin Struct Biol* 2007; 17: 412-418 [PMID: 17723295 DOI: 10.1016/j.sbi.2007.07.003]
- Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 682-699 [PMID: 15052411 DOI: 10.1007/s00018-003-3336-9]
- Frelet A, Klein M. Insight in eukaryotic ABC transporter function by mutation analysis. *FEBS Lett* 2006; 580: 1064-1084 [PMID: 16442101 DOI: 10.1016/j.febslet.2006.01.024]
- El-Awady R, Saleh E, Hashim A, Soliman N, Dallah A, Elrasheed A, Elakraa G. The Role of Eukaryotic and Prokaryotic ABC Transporter Family in Failure of Chemotherapy. *Front Pharmacol* 2017; 7: 535 [PMID: 28119610 DOI: 10.3389/fphar.2016.00535]
- Li W, Zhang H, Assaraf YG, Zhao K, Xu X, Xie J, Yang DH, Chen ZS. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resist Updat* 2016; 27: 14-29 [PMID: 27449595 DOI: 10.1016/j.drug.2016.05.001]
- Cui H, Zhang AJ, Chen M, Liu JJ. ABC Transporter Inhibitors in Reversing Multidrug Resistance to Chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2015; 16: 1356-1371 [PMID: 25901528 DOI: 10.2174/1389450116666150330113506]
- Kathawala RJ, Gupta P, Ashby CR Jr, Chen ZS. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist Updat* 2015; 18: 1-17 [PMID: 25554624 DOI: 10.1016/j.drug.2014.11.002]
- Shukla S, Chen ZS, Ambudkar SV. Tyrosine kinase inhibitors as modulators of ABC transporter-mediated drug resistance. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 70-80 [PMID: 22325423 DOI: 10.1016/j.drug.2012.01.005]
- Chung FS, Santiago JS, Jesus MF, Trinidad CV, See MF. Disrupting P-glycoprotein function in clinical settings: what can we learn from the fundamental aspects of this transporter? *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1583-1598 [PMID: 27648351]
- Higgins CF, Callaghan R, Linton KJ, Rosenberg MF, Ford RC. Structure of the multidrug resistance P-glycoprotein. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 135-142 [PMID: 9441943 DOI: 10.1006/scbi.1997.0067]
- Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, Harrell PM, Trinh YT, Zhang Q, Urbatsch IL, Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science* 2009; 323: 1718-1722 [PMID: 19325113 DOI: 10.1126/science.1168750]
- Ferreira RJ, dos Santos DJ, Ferreira MJ. P-glycoprotein and membrane roles in multidrug resistance. *Future Med Chem* 2015; 7: 929-946 [PMID: 26061109 DOI: 10.4155/fmc.15.36]
- Chufan EE, Sim HM, Ambudkar SV. Molecular basis of the polyspecificity of P-glycoprotein (ABCB1): recent biochemical and structural studies. *Adv Cancer Res* 2015; 125: 71-96 [PMID: 25640267 DOI: 10.1016/bs.acr.2014.10.003]
- Xu HW, Xu L, Hao JH, Qin CY, Liu H. Expression of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein is associated with multidrug resistance in gastric cancer. *J Int Med Res* 2010; 38: 34-42 [PMID: 20233511 DOI: 10.1177/147323001003800104]
- Hu WQ, Peng CW, Li Y. The expression and significance of P-glycoprotein, lung resistance



- protein and multidrug resistance-associated protein in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 144 [PMID: 19930704 DOI: 10.1186/1756-9966-28-144]
- 26 Shi H, Lu D, Shu Y, Shi W, Lu S, Wang K. Expression of multidrug-resistance-related proteins P-glycoprotein, glutathione-S-transferases, topoisomerase-II and lung resistance protein in primary gastric cardiac adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2008; 26: 344-351 [PMID: 18443954 DOI: 10.1080/07357900701788072]
  - 27 Lu C, Shan Z, Li C, Yang L. MiR-129 regulates cisplatin-resistance in human gastric cancer cells by targeting P-gp. *Biomed Pharmacother* 2017; 86: 450-456 [PMID: 28012924 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.139]
  - 28 Zhao X, Yang L, Hu J. Down-regulation of miR-27a might inhibit proliferation and drug resistance of gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 55 [PMID: 21569481 DOI: 10.1186/1756-9966-30-55]
  - 29 刘东晓. JAK2基因多态性与胃癌风险相关性研究及 miR-27a对胃癌细胞生长的影响. 江苏: 南京医科大学, 2012: pp33-55
  - 30 Wang F, Li T, Zhang B, Li H, Wu Q, Yang L, Nie Y, Wu K, Shi Y, Fan D. MicroRNA-19a/b regulates multidrug resistance in human gastric cancer cells by targeting PTEN. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 434: 688-694 [PMID: 23603256 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.04.010]
  - 31 Shang Y, Zhang Z, Liu Z, Feng B, Ren G, Li K, Zhou L, Sun Y, Li M, Zhou J, An Y, Wu K, Nie Y, Fan D. miR-508-5p regulates multidrug resistance of gastric cancer by targeting ABCB1 and ZNRD1. *Oncogene* 2014; 33: 3267-3276 [PMID: 23893241 DOI: 10.1038/onc.2013.297]
  - 32 Shang Y, Feng B, Zhou L, Ren G, Zhang Z, Fan X, Sun Y, Luo G, Liang J, Wu K, Nie Y, Fan D. The miR27b-CCNG1-P53-miR-508-5p axis regulates multidrug resistance of gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 538-549 [PMID: 26623719 DOI: 10.18632/oncotarget.6374]
  - 33 Chen M, Li D, Gong N, Wu H, Su C, Xie C, Xiang H, Lin C, Li X. miR-133b down-regulates ABCC1 and enhances the sensitivity of CRC to anti-tumor drugs. *Oncotarget* 2017 May 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28881788 DOI: 10.18632/oncotarget.17677]
  - 34 Ocelotl J, Sánchez J, Gómez I, Tabashnik BE, Bravo A, Soberón M. ABCC2 is associated with Bacillus thuringiensis Cry1Ac toxin oligomerization and membrane insertion in diamondback moth. *Sci Rep* 2017; 7: 2386 [PMID: 28539590 DOI: 10.1038/s41598-017-02545-y]
  - 35 Ideozu JE, Zhang X, Pan A, Ashrafi Z, Woods KJ, Hessner MJ, Simpson P, Levy H. Increased Expression of Plasma-Induced ABCC1 mRNA in Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii: E1752 [PMID: 28800122 DOI: 10.3390/ijms18081752]
  - 36 Cao Z, Liang N, Yang H, Li S. Visfatin mediates doxorubicin resistance in human non-small-cell lung cancer via Akt-mediated up-regulation of ABCC1. *Cell Prolif* 2017; 50 [PMID: 28762597 DOI: 10.1111/cpr.12366]
  - 37 Cao D, Qin S, Mu Y, Zhong M. The role of MRP1 in the multidrug resistance of colorectal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 2471-2476 [PMID: 28454422 DOI: 10.3892/ol.2017.5741]
  - 38 Ling S, Li J, Shan Q, Dai H, Lu D, Wen X, Song P, Xie H, Zhou L, Liu J, Xu X, Zheng S. USP22 mediates the multidrug resistance of hepatocellular carcinoma via the SIRT1/AKT/MRP1 signaling pathway. *Mol Oncol* 2017; 11: 682-695 [PMID: 28417539 DOI: 10.1002/1878-0261.12067]
  - 39 Ding J, Zhou XT, Zou HY, Wu J. Hedgehog signaling pathway affects the sensitivity of hepatoma cells to drug therapy through the ABCC1 transporter. *Lab Invest* 2017; 97: 819-832 [PMID: 28414325 DOI: 10.1038/labinvest.2017.34]
  - 40 Au A, Baba AA, Azlan H, Norsa'adah B, Ankathil R. Clinical impact of ABCC1 and ABCC2 genotypes and haplotypes in mediating imatinib resistance among chronic myeloid leukaemia patients. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 685-690 [PMID: 25060527 DOI: 10.1111/jcpt.12197]
  - 41 Herraiz E, Sanchez-Vicente L, Macias RIR, Briz O, Marin JGG. Usefulness of the MRP2 promoter to overcome the chemoresistance of gastrointestinal and liver tumors by enhancing the expression of the drug transporter OATP1B1. *Oncotarget* 2017; 8: 34617-34629 [PMID: 28423714 DOI: 10.18632/oncotarget.16119]
  - 42 Wang Z, Sun X, Feng Y, Liu X, Zhou L, Sui H, Ji Q, E Q, Chen J, Wu L, Li Q. Dihydromyricetin reverses MRP2-mediated MDR and enhances anticancer activity induced by oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Anticancer Drugs* 2017; 28: 281-288 [PMID: 27997436 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000459]
  - 43 Tian J, Xu YY, Li L, Hao Q. MiR-490-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by directly targeting ABCC2. *Am J Transl Res* 2017; 9: 1127-1138 [PMID: 28386339]
  - 44 Chen X, Zhang M, Liu LX. The overexpression of multidrug resistance-associated proteins and gankyrin contribute to arsenic trioxide resistance in liver and gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 22: 73-80 [PMID: 19513507]
  - 45 Yu P, Du Y, Yang L, Fan S, Wu J, Zheng S. Significance of multidrug resistance gene-related proteins in the postoperative chemotherapy of gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7945-7950 [PMID: 25550836]
  - 46 靳胜. MRP、LRP和MDR1基因在胃癌中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 160-163 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i2.160]
  - 47 Ji R, Zhang B, Zhang X, Xue J, Yuan X, Yan Y, Wang M, Zhu W, Qian H, Xu W. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle* 2015; 14: 2473-2483 [PMID: 26091251 DOI: 10.1080/15384101.2015.1005530]
  - 48 Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O, Ogitali Y, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K, Tsurutani J. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer* 2017; 141: 1682-1689 [PMID: 28677116 DOI: 10.1002/ijc.30870]
  - 49 Taylor NML, Manolaridis I, Jackson SM, Kowal J,

- Stahlberg H, Locher KP. Structure of the human multidrug transporter ABCG2. *Nature* 2017; 546: 504-509 [PMID: 28554189 DOI: 10.1038/nature22345]
- 50 Kim JB, Hwang SE, Yoon SP. Dexamethasone reduces side population fraction through downregulation of ABCG2 transporter in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2017; 16: 453-458 [PMID: 28498438 DOI: 10.3892/mmr.2017.6566]
- 51 Ishikawa T, Kajimoto Y, Sun W, Nakagawa H, Inoue Y, Ikegami Y, Miyatake S, Kuroiwa T. Role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: regulation of human ABC transporter ABCG2. *J Pharm Sci* 2013; 102: 3058-3069 [PMID: 23650051 DOI: 10.1002/jps.23563]
- 52 Ishikawa T, Nakagawa H. Human ABC transporter ABCG2 in cancer chemotherapy and pharmacogenomics. *J Exp Ther Oncol* 2009; 8: 5-24 [PMID: 19827267]
- 53 Horsey AJ, Cox MH, Sarwat S, Kerr ID. The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 824-830 [PMID: 27284047 DOI: 10.1042/BST20160014]
- 54 Hasanabady MH, Kalalinia F. ABCG2 inhibition as a therapeutic approach for overcoming multidrug resistance in cancer. *J Biosci* 2016; 41: 313-324 [PMID: 27240991 DOI: 10.1007/s12038-016-9601-5]
- 55 Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance: basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. *Pharmgenomics Pers Med* 2014; 7: 53-64 [PMID: 24523596 DOI: 10.2147/PGPM.S38295]
- 56 Schnepf R, Zolk O. Effect of the ATP-binding cassette transporter ABCG2 on pharmacokinetics: experimental findings and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 287-306 [PMID: 23289909 DOI: 10.1517/17425255.2013.742063]
- 57 Kawabata KC, Hayashi Y, Inoue D, Meguro H, Sakurai H, Fukuyama T, Tanaka Y, Asada S, Fukushima T, Nagase R, Takeda R, Harada Y, Kitaura J, Goyama S, Harada H, Aburatani H, Kitamura T. High expression of ABCG2 induced by EZH2 disruption has pivotal roles in MDS pathogenesis. *Leukemia* 2017 Jul. [Epub ahead of print] [PMID: 28720764 DOI: 10.1038/leu.2017.227]
- 58 Gantner ME, Peroni RN, Morales JF, Villalba ML, Ruiz ME, Talevi A. Development and Validation of a Computational Model Ensemble for the Early Detection of BCRP/ABCG2 Substrates during the Drug Design Stage. *J Chem Inf Model* 2017; 57: 1868-1880 [PMID: 28708399 DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00016]
- 59 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 60 Zhang L, Guo X, Zhang D, Fan Y, Qin L, Dong S, Zhang L. Upregulated miR-132 in Lgr5<sup>+</sup> gastric cancer stem cell-like cells contributes to cisplatin-resistance via SIRT1/CREB/ABCG2 signaling pathway. *Mol Carcinog* 2017; 56: 2022-2034 [PMID: 28383763 DOI: 10.1002/mc.22656]
- 61 Zhao L, Pan Y, Gang Y, Wang H, Jin H, Tie J, Xia L, Zhang Y, He L, Yao L, Qiao T, Li T, Liu Z, Fan D. Identification of GAS1 as an epirubicin resistance-related gene in human gastric cancer cells with a partially randomized small interfering RNA library. *J Biol Chem* 2009; 284: 26273-26285 [PMID: 19638344 DOI: 10.1074/jbc.M109.028068]
- 62 Chang CH, Wang Y, Zalath M, Liu D, Cardillo TM, Goldenberg DM. Combining ABCG2 Inhibitors with IMM-132, an Anti-Trop-2 Antibody Conjugate of SN-38, Overcomes Resistance to SN-38 in Breast and Gastric Cancers. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 1910-1919 [PMID: 27207776 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0219]
- 63 Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002; 108: 153-164 [PMID: 11832206 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00625-6]
- 64 Ahmad A, Sakr WA, Rahman KM. Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 652-666 [PMID: 20298156 DOI: 10.2174/138945010791170923]
- 65 Hickman JA. Apoptosis and chemotherapy resistance. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 921-926 [PMID: 8763333 DOI: 10.1016/0959-8049(96)00080-9]
- 66 Pommier Y, Sordet O, Antony S, Hayward RL, Kohn KW. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. *Oncogene* 2004; 23: 2934-2949 [PMID: 15077155 DOI: 10.1038/sj.onc.1207515]
- 67 Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25: 4798-4811 [PMID: 16892092 DOI: 10.1038/sj.onc.1209608]
- 68 Fu ZY, Han XD, Wang AH, Liu XB. Apoptosis of human gastric carcinoma cells induced by Euphorbia esula latex. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3564-3572 [PMID: 27053848 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3564]
- 69 Gao F, Fu Z, Tian H, He Z. The Euphorbia lunulata Bge extract inhibits proliferation of human hepatoma HepG2 cells and induces apoptosis. *J BUON* 2013; 18: 491-495 [PMID: 23818367]
- 70 Dasgupta A, Nomura M, Shuck R, Yustein J. Cancer's Achilles' Heel: Apoptosis and Necroptosis to the Rescue. *Int J Mol Sci* 2016; 18: pii: E23 [PMID: 28025559 DOI: 10.3390/ijms18010023]
- 71 Aung LHH, Li R, Prabhakar BS, Maker AV, Li P. Mitochondrial protein 18 (MTP18) plays a pro-apoptotic role in chemotherapy-induced gastric cancer cell apoptosis. *Oncotarget* 2017 Apr 28. [Epub ahead of print] [DOI: 10.18632/oncotarget.17508]
- 72 Liang W, Cai A, Chen G, Xi H, Wu X, Cui J, Zhang K, Zhao X, Yu J, Wei B, Chen L. Shikonin induces mitochondria-mediated apoptosis and enhances chemotherapeutic sensitivity of gastric cancer through reactive oxygen species. *Sci Rep* 2016; 6: 38267 [PMID: 27905569 DOI: 10.1038/srep38267]
- 73 Tang QF, Sun J, Yu H, Shi XJ, Lv R, Wei HC, Yin PH. The Zuo Jin Wan Formula Induces Mitochondrial Apoptosis of Cisplatin-Resistant Gastric Cancer

- Cells via Cofilin-1. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 8203789 [PMID: 27872653]
- 74 Yin F, Shi YQ, Zhao WP, Xiao B, Miao JY, Fan DM. Suppression of P-gp induced multiple drug resistance in a drug resistant gastric cancer cell line by overexpression of Fas. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 664-670 [PMID: 11819671 DOI: 10.3748/wjg.v6.i5.664]
  - 75 Zhang X, Peng X, Yu W, Hou S, Zhao Y, Zhang Z, Huang X, Wu K. Alpha-tocopheryl succinate enhances doxorubicin-induced apoptosis in human gastric cancer cells via promotion of doxorubicin influx and suppression of doxorubicin efflux. *Cancer Lett* 2011; 307: 174-181 [PMID: 21536373 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.04.001]
  - 76 Lim SC, Han SI. Ursodeoxycholic acid effectively kills drug-resistant gastric cancer cells through induction of autophagic death. *Oncol Rep* 2015; 34: 1261-1268 [PMID: 26133914 DOI: 10.3892/or.2015.4076]
  - 77 Li BP, Liu JL, Chen JQ, Wang Z, Mao YT, Chen YY. Effects of siRNA-mediated silencing of myeloid cell leukemia-1 on the biological behaviors and drug resistance of gastric cancer cells. *Am J Transl Res* 2015; 7: 2397-2411 [PMID: 26807186]
  - 78 Na YJ, Lee DH, Kim JL, Kim BR, Park SH, Jo MJ, Jeong S, Kim HJ, Lee SY, Jeong YA, Oh SC. Cyclopamine sensitizes TRAIL-resistant gastric cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress-mediated increase of death receptor 5 and survivin degradation. *Int J Biochem Cell Biol* 2017; 89: 147-156 [PMID: 28624529 DOI: 10.1016/j.biocel.2017.06.010]
  - 79 Fan L, Tan B, Li Y, Zhao Q, Liu Y, Wang D, Zhang Z. Silencing of ZNF139-siRNA induces apoptosis in human gastric cancer cell line BGC823. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12428-12436 [PMID: 26722429]
  - 80 周露婷, 王翠翠, 景洪标, 李培峰, 耿明. Survivin和Bcl-2蛋白在胃癌细胞中的表达及其与化疗药物耐药性关系的研究. *现代肿瘤医学* 2014; 22: 1627-1629
  - 81 Ji N, Yu JW, Ni XC, Wu JG, Wang SL, Jiang BJ. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells increase drug resistance in CD133-expressing gastric cancer cells by regulating the PI3K/AKT pathway. *Tumour Biol* 2016; 37: 14637-14651 [PMID: 27619680 DOI: 10.1007/s13277-016-5319-0]
  - 82 Zhao Q, Tan BB, Li Y, Fan LQ, Yang PG, Tian Y. Enhancement of Drug Sensitivity by Knockdown of HIF-1 $\alpha$  in Gastric Carcinoma Cells. *Oncol Res* 2016; 23: 129-136 [PMID: 26931435 DOI: 10.3727/096504015X14500513118029]
  - 83 Xu GY, Tang XJ. Troxerutin (TXN) potentiated 5-Fluorouracil (5-Fu) treatment of human gastric cancer through suppressing STAT3/NF- $\kappa$ B and Bcl-2 signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 95-107 [PMID: 28531805 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.059]
  - 84 Chen Y, Zuo J, Liu Y, Gao H, Liu W. Inhibitory effects of miRNA-200c on chemotherapy-resistance and cell proliferation of gastric cancer SGC7901/DDP cells. *Chin J Cancer* 2010; 29: 1006-1011 [PMID: 21114921 DOI: 10.5732/cjc.010.10236]
  - 85 智慧, 朱伟, 王同杉, 王建, 束永前, 刘平. miR-125b靶向抑制BCL2、MCL1表达对胃癌SGC7901/VCR细胞多药耐药性的影响. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2011; 31: 777-782
  - 86 Wang T, Ge G, Ding Y, Zhou X, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P. MiR-503 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R and BCL2. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 2357-2362 [PMID: 24931256]
  - 87 Zhuang M, Shi Q, Zhang X, Ding Y, Shan L, Shan X, Qian J, Zhou X, Huang Z, Zhu W, Ding Y, Cheng W, Liu P, Shu Y. Involvement of miR-143 in cisplatin resistance of gastric cancer cells via targeting IGF1R and BCL2. *Tumour Biol* 2015; 36: 2737-2745 [PMID: 25492481 DOI: 10.1007/s13277-014-2898-5]
  - 88 Wang Y, Liu L, Liu X, Zhang H, Liu J, Feng B, Shang Y, Zhou L, Wu K, Nie Y, Zhang H, Fan D. Shugoshin1 enhances multidrug resistance of gastric cancer cells by regulating MRP1, Bcl-2, and Bax genes. *Tumour Biol* 2013; 34: 2205-2214 [PMID: 23564482 DOI: 10.1007/s13277-013-0758-3]
  - 89 Zhao Q, Li Y, Tan BB, Fan LQ, Yang PG, Tian Y. HIF-1 $\alpha$  Induces Multidrug Resistance in Gastric Cancer Cells by Inducing MiR-27a. *PLoS One* 2015; 10: e0132746 [PMID: 26292288 DOI: 10.1371/journal.pone.0132746]
  - 90 Fang Q, Chen X, Zhi X. Long Non-Coding RNA (LncRNA) Urothelial Carcinoma Associated 1 (UCA1) Increases Multi-Drug Resistance of Gastric Cancer via Downregulating miR-27b. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3506-3513 [PMID: 27694794 DOI: 10.12659/MSM.900688]
  - 91 You HY, Xie XM, Zhang WJ, Zhu HL, Jiang FZ. Berberine modulates cisplatin sensitivity of human gastric cancer cells by upregulation of miR-203. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2016; 52: 857-863 [PMID: 27142767 DOI: 10.1007/s11626-016-0044-y]
  - 92 赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞. miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4781-4787
  - 93 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
  - 94 Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 7-21 [PMID: 24296535 DOI: 10.1038/nrg3606]
  - 95 Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov* 2011; 1: 391-407 [PMID: 22096659 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0209]
  - 96 Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1253-1261 [PMID: 26540387 DOI: 10.1038/nm.3981]
  - 97 Yang ZG, Gao L, Guo XB, Shi YL. Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5220-5230 [PMID: 25954095 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5220]
  - 98 Zhao J, Liu Y, Huang G, Cui P, Zhang W, Zhang Y. Long non-coding RNAs in gastric cancer: versatile mechanisms and potential for clinical translation. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 907-927 [PMID: 26045977]
  - 99 Huang YK, Yu JC. Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: An update and review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9863-9886 [PMID: 26379393 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9863]
  - 100 Chen QN, Wei CC, Wang ZX, Sun M. Long non-



- coding RNAs in anti-cancer drug resistance. *Oncotarget* 2017; 8: 1925-1936 [PMID: 27713133]
- 101 王颖. 长链非编码RNA DMTF1v4(NR\_024549)在胃癌多药耐药中的作用及机制研究. 陕西省: 第四军医大学, 2012: 1-121
  - 102 Wang Y, Wu K, Yang Z, Zhao Q, Fan D, Xu P, Nie Y, Fan D. Multidrug-Resistance Related Long Non-Coding RNA Expression Profile Analysis of Gastric Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0135461 [PMID: 26291830 DOI: 10.1371/journal.pone.0135461]
  - 103 张哲. 长链非编码RNA分子UCA1介导胃癌多药耐药的机制研究. 陕西省: 第四军医大学. 2015; 1-72
  - 104 Shang C, Sun L, Zhang J, Zhao B, Chen X, Xu H, Huang B. Silence of cancer susceptibility candidate 9 inhibits gastric cancer and reverses chemoresistance. *Oncotarget* 2017; 8: 15393-15398 [PMID: 28146436 DOI: 10.18632/oncotarget.14871]
  - 105 Lan WG, Xu DH, Xu C, Ding CL, Ning FL, Zhou YL, Ma LB, Liu CM, Han X. Silencing of long non-coding RNA ANRIL inhibits the development of multidrug resistance in gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2016; 36: 263-270 [PMID: 27121324 DOI: 10.3892/or.2016.4771]
  - 106 Wang Y, Zhang D, Wu K, Zhao Q, Nie Y, Fan D. Long noncoding RNA MRUL promotes ABCB1 expression in multidrug-resistant gastric cancer cell sublines. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 3182-3193 [PMID: 24958102 DOI: 10.1128/MCB.01580-13]
  - 107 Hang Q, Sun R, Jiang C, Li Y. Notch 1 promotes cisplatin-resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 632-640 [PMID: 25763542 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000227]
  - 108 Shang C, Guo Y, Zhang J, Huang B. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1061-1067 [PMID: 27056384 DOI: 10.1007/s00280-016-3029-3]
  - 109 Zhang J, Zhao B, Chen X, Wang Z, Xu H, Huang B. Silence of Long Noncoding RNA NEAT1 Inhibits Malignant Biological Behaviors and Chemotherapy Resistance in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2017 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 28401449]
  - 110 Yan J, Dang Y, Liu S, Zhang Y, Zhang G. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes. *Tumour Biol* 2016 Nov 30. [Epub ahead of print] [PMID: 27900563 DOI: 10.1007/s13277-016-5448-5]
  - 111 Zhang X, Bo P, Liu L, Zhang X, Li J. Overexpression of long non-coding RNA GHET1 promotes the development of multidrug resistance in gastric cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 580-585 [PMID: 28578256 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.111]
  - 112 Zhang XW, Bu P, Liu L, Zhang XZ, Li J. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 227-232 [PMID: 25956062 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.121]
  - 113 LAW LW. Differences between cancers in terms of evolution of drug resistance. *Cancer Res* 1956; 16: 698-716 [PMID: 13356297]
  - 114 WELCH AD. The problem of drug resistance in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1959; 19: 359-371 [PMID: 13652119]
  - 115 HUTCHISON DJ. CROSS RESISTANCE AND COLLATERAL SENSITIVITY STUDIES IN CANCER CHEMOTHERAPY. *Adv Cancer Res* 1963; 7: 235-250 [PMID: 14153767 DOI: 10.1016/S0065-230X(08)60984-7]
  - 116 Baskin F, Rosenberg RN, Dev V. Correlation of double-minute chromosomes with unstable multidrug cross-resistance in uptake mutants of neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3654-3658 [PMID: 6943568 DOI: 10.1073/pnas.78.6.3654]
  - 117 Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983; 221: 1285-1288 [PMID: 6137059 DOI: 10.1126/science.6137059]
  - 118 Roninson IB, Chin JE, Choi KG, Gros P, Housman DE, Fojo A, Shen DW, Gottesman MM, Pastan I. Isolation of human mdr DNA sequences amplified in multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4538-4542 [PMID: 3459187 DOI: 10.1073/pnas.83.12.4538]
  - 119 Leyland-Jones B, Dalton W, Fisher GA, Sikic BI. Reversal of multidrug resistance to cancer chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 3484-3488 [PMID: 8242580 DOI: 10.1002/1097-0142(19931201)72:11+<3484::AID-CNCR2820721615>3.0.CO;2-L]
  - 120 Xie Q, Wu MY, Zhang DX, Yang YM, Wang BS, Zhang J, Xu J, Zhong WD, Hu JN. Synergistic anticancer effect of exogenous wild-type p53 gene combined with 5-FU in human colon cancer resistant to 5-FU in vivo. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7342-7352 [PMID: 27621580 DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7342]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉





# 重症急性胰腺炎诊疗现状及主要问题

付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪

付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科, 肝胆疾病研究湖南省重点实验室 湖南省长沙市 410011

作者贡献分布: 本文由付杰、刘强及刘国兴完成; 徐迅迪审核。

通讯作者: 徐迅迪, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号, 中南大学湘雅二医院肝胆胰外科; 肝胆疾病研究湖南省重点实验室. xuxundi@csu.edu.cn  
电话: 0731-85295120

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-19

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-11-18

## Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis: Current status and main problems

Jie Fu, Qiang Liu, Guo-Xing Liu, Xun-Di Xu

Jie Fu, Qiang Liu, Guo-Xing Liu, Xun-Di Xu, Division of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, The Second Xiangya Hospital of Central South University; Hunan Provincial Key Laboratory of Hepatobiliary Disease Research. Changsha 410011, Hunan Province, China

Correspondence to: Xun-Di Xu, Division of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, The Second Xiangya Hospital of Central South University; Hunan Provincial Key Laboratory of Hepatobiliary Disease Research. 139 Renmin Zhong Road, Furong District, Changsha 410011, Hunan Province, China

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-19

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-11-18

## Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a disease of various

causes, characterized by pancreatic enzyme activation and local pancreatic inflammatory response. Serious cases may develop systemic inflammatory response syndrome and even organ dysfunction. Severe AP (SAP) as a category of AP associated with persistent organ failure (>48 h) has an acute onset and high fatality rate. SAP accounts for about 5%-10% of all AP cases, with 30%-50% mortality rate. In this paper, we discuss the current status and main problems on the diagnosis and treatment of SAP based on the literature and our experience.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Severe acute pancreatitis; Treatment; Review

Fu J, Liu Q, Liu GX, Xu XD. Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis: Current status and main problems. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2851-2857 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2851.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2851>

## 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指多种病因引起的胰酶激活, 继以胰腺局部炎症反应为主要特征的疾病, 病情较重者可发生全身炎症反应综合征甚至器官功能障碍。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是伴有持续的器官功能衰竭(48 h以上)的一类。SAP起病凶险、病死率高, SAP约占AP的5%-10%, 病死率却高达30%-50%。现结合国内外文献, 相关指南以及我们的经验与体会对SAP的诊治情况及存在的主要问题进行了综述。

## 背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种发病多、进展快、并发症多、病死率高、治疗棘手的急腹症。近年来对于SAP的诊治已经达成一定的共识, 形成了以“个体化治疗方案”为基础的“综合治疗方案”, 但随着对其发病机制、病程进展及治疗方案研究的深入, 其诊疗在共识的基础上亦有相关问题存在争议。

## 同行评议者

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; 王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科; 徐进, 副教授, 主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科普通外科

## ■ 研究前沿

本文主要介绍SAP的诊疗现状及其在治疗方面存在争议的主要问题, 为临床诊疗提供一定指导依据。

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

关键词: 胰腺炎; 重症急性胰腺炎; 治疗; 综述

**核心提要:** 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种发病多、进展快、并发症多、病死率高、治疗棘手的急腹症。虽然, 近年来对于SAP的诊治已经达成一定的共识, 但随着对SAP发病机制、病程进展及治疗方案研究的深入, 其诊疗在共识的基础上亦有相关问题存在争议。本文就SAP的诊疗基本情况及存在的主要问题进行了描述。

付杰, 刘强, 刘国兴, 徐迅迪. 重症急性胰腺炎诊疗现状及主要问题. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2851-2857 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2851.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2851>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种发病多、进展快、并发症多、病死率高、治疗棘手的急腹症<sup>[1]</sup>。近年来对于SAP的诊治已经达成一定的共识, 形成了以“个体化治疗方案”为基础, 按不同病因及不同病期进行处理的“综合治疗方案”<sup>[2]</sup>。但随着对SAP发病机制、病程进展及治疗方案研究的深入, 其诊疗在共识的基础上亦有相关问题存在争议。本文就SAP的诊疗基本情况及存在的主要问题进行了描述。

## 1 SAP的病因及发病机制

SAP按病因分类主要包括胆道结石性、酒精性、高脂血症性、高钙血症性、药物刺激性、经内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎以及部分病因不明的特发性急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)<sup>[3,4]</sup>。随着对病因的研究深入, 部分特发性的病因可能为胆道微结石、Oddi括约肌功能障碍、胰腺分裂、十二指肠乳头旁憩室、胆总管囊肿、胰腺或壶腹肿瘤、自身免疫性、感染性、遗传性等因素<sup>[5]</sup>。

近年来, 发病机制研究进一步深入, 主要学说包括胰酶的自身消化、腺泡细胞凋亡、炎症反应、微循环改变、钙超载、高甘油三酯血症、肠道细菌易位等<sup>[6]</sup>。但SAP的发病机制复杂, 不能用单一因素解释, 往往是多种因素相互促进而形成的一条恶性循环链。

## 2 SAP的诊断标准

目前临床上符合以下3项特征中的2项即可诊断为AP: (1)与AP相符合的腹痛; (2)血清淀粉酶(或)脂肪酶活性至少高于正常上限值3倍; (3)腹部影像学检查符合AP影像学改变<sup>[7]</sup>。其中尤其要注意血脂脂肪酶的意义, 当血清淀粉酶在3倍界值之内时, 检测脂肪酶的价值更大。平扫计算机断层扫描(computed tomography, CT)现在已成为胰腺炎的首选影像学诊断方法, 而增强CT有助于对胰腺炎发病1 wk后坏死情况的诊断。

依据改良Marshall评分系统(表1), 任何器官评分 $\geq 2$ 分可定义存在器官功能衰竭, 当AP存在持续性(超过48 h)的器官功能衰竭可诊断为SAP<sup>[7]</sup>。

## 3 SAP的主要治疗措施

**3.1 非手术治疗** SAP发病早期主要为炎症反应并组织出血坏死, 肠黏膜屏障功能的严重破坏, 手术不能终止胰腺炎的病情进程, 反而加重了全身循环、代谢紊乱, 增加了感染的发生率及死亡率, 因此对SAP早期多以积极、有效、综合的非手术治疗为主<sup>[8]</sup>。主要包括禁食、胃肠减压、抗胰酶药物、补充容量、维持电解质平衡、营养支持、抗生素的应用、区域动脉灌注治疗、血液净化、免疫疗法、诱导细胞凋亡、早期腹腔灌洗、改善胰腺微循环、中药治疗、内镜治疗等。其中SAP患者早期的液体复苏治疗需要高度重视, 甚至可以决定治疗的成败<sup>[9-11]</sup>。

另外胰腺区域动脉灌注治疗(LAI)因能大幅提高胰腺组织药物浓度而被作为SAP增效的非手术方法, 治疗SAP较常规用药途径好, 适用于早期非手术治疗者<sup>[12,13]</sup>。LAI常用药物包括胰酶抑制剂、抗生素、改善微循环药物及激素类等<sup>[14]</sup>。近十年来我们已对腹痛症状明显的早期AP患者采用该方法治疗90余例, 可及时有效缓解症状, 阻止病情的继续恶化患者, 较快得以康复, 是一种安全有效价廉的治疗方法, 值得普及推广<sup>[15]</sup>。

**3.2 手术治疗** 手术治疗是治疗SAP的重要方法之一, 但手术适应证及手术时机的选择仍存在争议<sup>[16]</sup>。手术适应证包括胰腺坏死感染<sup>[17,18]</sup>、胰腺脓肿或假性囊肿<sup>[19]</sup>、胆源性胰腺炎、腹腔筋膜室综合征<sup>[20,21]</sup>、合并出血、穿孔、内科

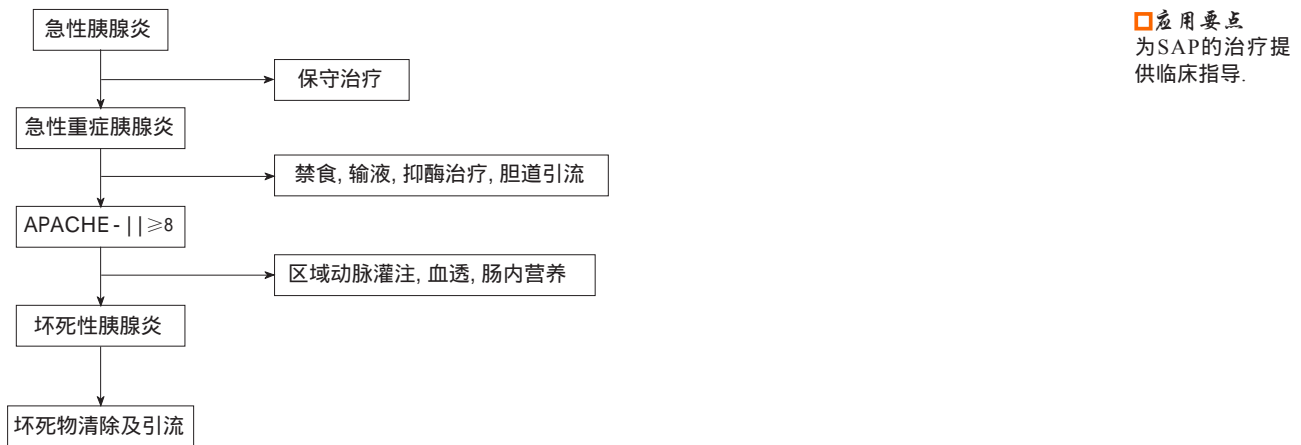


图 1 重症急性胰腺炎治疗策略.

表 1 改良Marshall评分系统

器官系统	评分				
	0	1	2	3	4
呼吸( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )	$>400$	301 - 400	201 - 300	101 - 200	$\leq 101$
肾脏 <sup>1</sup>					
(血肌酐, $\mu\text{mol/L}$ )	$\leq 134$	134 - 169	170 - 310	311 - 439	$>439$
(血肌酐, $\text{mg/dL}$ )	$\leq 1.4$	1.4 - 1.8	1.9 - 3.6	3.6 - 4.9	$>4.9$
心血管(收缩压, $\text{mmHg}$ ) <sup>2</sup>	$>90$	$<90$ , 输液 有应答	$<90$ , 输液 无应答	$<90$ , $\text{pH} < 7.3$	$<90$ , $\text{pH} < 7.2$
非机械通气的患者, $\text{FiO}_2$ 可按以下估算:					
吸氧( $\text{L/min}$ )	$\text{FiO}_2(\%)$				
室内空气	21				
2	25				
4	30				
6 - 8	40				
9 - 10	50				

<sup>1</sup>既往有慢性肾衰竭患者的评分依据基线肾功能进一步恶化的程度而定, 对于基线血肌酐  $134 \mu\text{mol/L}$  或  $1.4 \text{ mg/L}$  者尚无正式的修订方案; <sup>2</sup>未使用正性肌力药物。

保守治疗无法控制的腹膜炎等情况, 应根据患者的具体情况采取个体化治疗方案. SAP手术时机的观点经历了早期干预、胰腺坏死感染后干预、延期干预等多种变迁. 目前, 对于胰腺坏死感染后的外科干预治疗逐渐趋于认同, 其目的乃清除胰周局部坏死物, 减少毒素的吸收, 防止邻近血管的被腐蚀而导致的大出血<sup>[22]</sup>. 手术方式多种多样, 原则应以最小的创伤达到治疗目的<sup>[19,23,24]</sup>, 适时适当的外科干预不可或缺, 应引起足够的重视<sup>[25,26]</sup>(图1).

#### 4 SAP诊治存在的主要问题

4.1 SAP的诊断 根据《急性胰腺炎分类与定义国际专家共识——2012亚特兰大修订版》<sup>[7]</sup>,

中度SAP与SAP鉴别需到发病48 h以后, 对于SAP的早期分级诊疗有一定的限制.

4.2 诊断方法的选择 SAP的诊断除了根据特征性的症状及淀粉酶、脂肪酶等生化检查外, 还需必要的影像学检查. 美国指南推荐B超作为SAP的首选影像学检查方法, 理由是胆道结石是其主要病因, 但B超检查易受到周围组织干扰并且难以准确判断病变胰腺及周围情况. 我国和日本的指南均推荐CT作为SAP的首选影像学检查方法, 但目前对入院后先行平扫或增强CT检查仍存在争议, 推荐CT平扫的理由是胰腺灌注损伤和胰周坏死的演变需要数天, 早期增强CT有可能低估胰腺及胰周坏死的程度, 起病3 d到1 wk之后的增强CT更有价值<sup>[27-30]</sup>.



□ 同行评价  
本文整体行文流畅, 具有一定的科学意义, 对临床工作具有一定指导意义。

**4.3 缺乏病情严重程度判断的有效指标** AP严重度的评估标准除了AP的分级诊断标准, 还有Ranson评分、APACHE II评分、BISAP评分、Marshall评分、Balthazar CT评分等众多临床评分标准, 单一的评分系统往往无法有效帮助临床医师对病情作出准确而全面的判断并进行针对性处理, 临床医师更多的是结合自身经验对SAP的病情做出综合评价。目前临床推荐的病情评估指标还包括血糖水平、电解质水平(包括血钙)、炎症指标(C反应蛋白、降钙素原)、血气分析、全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)动态变化等<sup>[31,32]</sup>。

**4.4 肠内营养的时机和方式** 国内相关指南及研究推荐早期实施肠内营养(enteral nutrition, EN), 理由是早期EN对于维护重症患者的肠道功能、预防感染等并发症有重要作用<sup>[33-35]</sup>, 但目前国际指南认为早期EN(48 h内)和后期EN的效果近似<sup>[36,37]</sup>。关于EN途径, 国内指南推荐内镜引导或X线引导下放置鼻空肠管, 但近期也有经鼻胃内营养和经鼻空EN的疗效和安全性类似的报道<sup>[38]</sup>, 但是因部分患者存在胃流出道梗阻的情况, 因此鼻空肠管仍为首选途径<sup>[39,40]</sup>。同样, 停用鼻空肠管的指征也存在争议。

**4.5 外科手术的时机** 目前国内外指南均推荐手术治疗SAP推迟到感染控制以后, 因为胰腺坏死感染后, 患者全身情况迅速恶化, 手术并发症和病死率增加<sup>[41]</sup>。但也有人认为非手术疗法治疗伴有多器官功能衰竭的患者一旦发生感染性坏死病死率极高, 因此手术时间要适当提前<sup>[42]</sup>。此外, 合并有急性胆管炎或疑为胆总管下端有梗阻时, 应立即行十二指肠乳头括约肌切开(内镜下乳头括约肌切开术)<sup>[43,44]</sup>; 胆源性SAP患者, 为预防感染, 应推迟胆囊切除术至炎症缓解、液体积聚消退或稳定后尽早实施<sup>[45]</sup>。我们的体会是对于因胆道疾病引起的AP宜早期行胆道手术以及胰床的引流<sup>[46]</sup>, 对于因胰腺炎后坏死物导致SIRS者也应积极清除坏死物, 同时腹腔引流, 以阻止病情的恶化尤其是腹腔血管遭腐蚀引起的大出血。有报道<sup>[47,48]</sup>SAP发病后2 wk坏死组织与正常组织之间界限不清, 手术中易致出血。起病后四周行胰腺坏死物清除术可降低术中出血的机会, 同时提高手术的安全性。

**4.6 抗生素的使用问题** SAP因为肠内细菌移位, 40%-60%的坏死性胰腺炎患者于发病1-3 wk内发生感染, 因此发病早期预防性应用抗生素十分必要, 应成为SAP标准治疗的一部分。抗生素预防或治疗性使用的种类方面, 有研究发现, 很多抗生素不能进入胰腺组织内, 治疗效果不佳, 如氨基糖苷类抗生素。目前认为, SAP患者具有多重感染, 混合感染比例高的特点, 首选碳青霉烯类或碳青霉烯类+糖肽类联合应用, 但另有研究<sup>[49,50]</sup>表明抗生素的应用不能有效地控制和预防胰腺坏死感染。

**4.7 抑制胰酶活性药物的选择** 尽管国内的AP指南均建议使用胰酶抑制剂如乌司他丁、加贝酯等抑制胰酶活性, 但该类药物的疗效一直存在争议。国外临床研究<sup>[51]</sup>表明, 二者对SAP的疗效有限, 并未显著降低病死率和感染率, 在美国的AP治疗指南里也没有相应的环节。

## 5 结论

SAP系常见病, 难治病。近些年来对SAP的认识在不断深化, 治疗理念在不断更新, 治疗手段在不断丰富, 但仍然有许多问题有待进一步探索 and 解决, 在尽快达成共识的基础上, 对临床实践予以规范, 有望较大幅度改善SAP的疗效。随着医学的进步, 我们有理由相信SAP的诊治水平在不久的将来达到一个新的水平。

## 6 参考文献

- Chiang DT, Anozie A, Fleming WR, Kiroff GK. Comparative study on acute pancreatitis management. *ANZ J Surg* 2004; 74: 218-221 [PMID: 15043731 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2004.02958.x]
- DeFrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13 2007; (165): 1-209 [PMID: 18350768]
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]
- Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
- Xu H, Li Y, Yan J, Cai Y, Yang H, Liu J, Zhang Q, Ji M, Lu J, Zou J, Jin Z. [Severity analyses of acute pancreatitis based on etiology]. *Zhonghua YiXue ZaZhi* 2014; 94: 3220-3223 [PMID: 25604221]
- 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2421-2425
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege

- SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 8 Hirota M, Mayumi T, Shimosegawa T. Acute pancreatitis bundles: 10 clinical regulations for the early management of patients with severe acute pancreatitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 829-830 [PMID: 25212096 DOI: 10.1002/jhbp.163]
  - 9 Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 705-709 [PMID: 21554987 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032]
  - 10 Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatol* 2011; 11: 351-361 [PMID: 21757973 DOI: 10.1159/000328965]
  - 11 Köksal AŞ, Parlak E. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 322-323 [PMID: 28699609 DOI: 10.5152/tjg.2017.17324]
  - 12 Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220 [PMID: 11455482 DOI: 10.1007/s0053410080216]
  - 13 Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Qiu-Feng H, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Matsuno S. Rat experimental model of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and its effects on severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 248-253 [PMID: 15782103 DOI: 10.1097/01.mpa.0000153328.54569.28]
  - 14 Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, Furukawa M, Kawabe K, Ogoshi K, Ouchi J, Miyahara T, Takayanagi R, Ito T. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6382-6387 [PMID: 19009656 DOI: 10.3748/wjg.14.6382]
  - 15 徐迅迪, 华颂文, 周钧, 杨乐平, 李清龙, 黄生福, 王群伟, 刘国利, 钟德珩, 苗雄鹰. 区域动脉灌注治疗急性重症胰腺炎10例报告. *中国现代医学杂志* 2009; 19: 1842-1843
  - 16 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎的治疗时机与疗程问题. *中华外科杂志* 2007; 45: 722-723
  - 17 Rische S, Riecken B, Degenkolb J, Kayser T, Caca K. Transmural endoscopic necrosectomy of infected pancreatic necroses and drainage of infected pseudocysts: a tailored approach. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 231-240 [PMID: 23268585 DOI: 10.3109/00365521.2012.752029]
  - 18 Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 294-299 [PMID: 18216536 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815b6976]
  - 19 Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013; 45: 627-634 [PMID: 23807806 DOI: 10.1055/s-0033-1344027]
  - 20 Diuzheva TG, Shefer AV. [Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis]. *Khirurgiia (Mosk)* 2014; (1): 21-29 [PMID: 24429710]
  - 21 Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Bjorck M, Leppaniemi A, Ejike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-1206 [PMID: 23673399 DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z]
  - 22 Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-750 [PMID: 22968079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d]
  - 23 Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 718-726 [PMID: 21237454 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.053]
  - 24 Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1053-1061 [PMID: 22416101 DOI: 10.1001/jama.2012.276]
  - 25 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]
  - 26 Bradley EL 3rd, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg* 2010; 251: 6-17 [PMID: 20009748 DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z]

- 10.1097/SLA.0b013e3181c72b79]
- 27 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
  - 28 Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, Itoi T, Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 433-445 [PMID: 25904407 DOI: 10.1002/jhbp.260]
  - 29 Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1096-1103 [PMID: 22613906 DOI: 10.1038/ajg.2012.126]
  - 30 Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1272-1281 [PMID: 23622137 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.075]
  - 31 Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Mortele KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 612-619 [PMID: 22186977 DOI: 10.1038/ajg.2011.438]
  - 32 Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, Apostolidou E, Carrer DP, Dimopoulos G, Economou A, Efthymiou G, Galanakis N, Galani L, Gargalianos P, Karaiskos I, Katsenos C, Kavatha D, Koratzanis E, Labropoulos P, Lada M, Nakos G, Paggalou E, Panoutsopoulos G, Paraschos M, Pavleas I, Pontikis K, Poulakou G, Prekates A, Sybardi S, Theodorakopoulou M, Trakatelli C, Tsiaoussis P, Gogos C, Giamarelou H, Armaganidis A, Meisner M; Hellenic Sepsis Study Group. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 331.e1-331.e7 [PMID: 20869839 DOI: 10.1016/j.jccr.2010.07.012]
  - 33 Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 23: CD010605 [PMID: 25803695 DOI: 10.1002/14651858.CD010605.pub2]
  - 34 Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23: 336-344; discussion 344-345 [PMID: 17164546 DOI: 10.1159/000097949]
  - 35 周翔, 夏先明. 肠道微生态与胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 222-228
  - 36 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211 [PMID: 26773077 DOI: 10.1177/0148607115621863]
  - 37 McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316 [PMID: 19398613 DOI: 10.1177/0148607109335234]
  - 38 Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]
  - 39 Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439 [PMID: 15667504 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x]
  - 40 Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118 [PMID: 23786708 DOI: 10.1186/cc12790]
  - 41 曹锋, 李非. 重症急性胰腺炎诊治现状. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 593-595
  - 42 王春友, 赵玉沛. 重视重症急性胰腺炎多学科综合治疗. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 517-519
  - 43 Chen J, Fukami N, Li Z. Endoscopic approach to pancreatic pseudocyst, abscess and necrosis: review on recent progress. *Dig Endosc* 2012; 24: 299-308 [PMID: 22925280 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01298.x]
  - 44 Kuo VC, Tarnasky PR. Endoscopic management of acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 749-768 [PMID: 24079788 DOI: 10.1016/j.giec.2013.06.002]
  - 45 van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG, van Ramshorst B, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012; 255: 860-866 [PMID: 22470079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182507646]
  - 46 Nguyen GC, Rosenberg M, Chong RY, Chong CA. Early cholecystectomy and ERCP are associated with reduced readmissions for acute biliary pancreatitis: a nationwide, population-based study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 47-55 [PMID: 22100300 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.028]
  - 47 Begor HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051 [PMID: 17876868 DOI: 10.3748/wjg.v13.i38.5043]
  - 48 廖泉, 赵玉沛. 重症急性胰腺炎外科干预时机选择. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 584-586
  - 49 Bakker OJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Harst E, Hofker HS, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Prevention, detection, and management of infected necrosis in severe



- acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 104-110 [PMID: 19281697 DOI: 10.1007/s11894-009-0017-3]
- 50 Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-820 [PMID: 20540942 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010]
- 51 Working Group IAP/ APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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

## 显微镜结肠炎研究进展与现状

池肇春

### 背景资料

显微镜结肠炎 (microscopic colitis, MC) 于1976年被 Lindstrom 与 Freean 首次提出。近20年来发病率逐渐上升, 认为是以免疫异常为中心引起的以非血性腹泻为特征的一种常见慢性腹泻疾病, 并引起了广大医学界的重视, 并对其病因学、发病机制、诊断与治疗全方位多层次进行研究。临床资料证明, MC在我国也并不少见, 但尚未引起足够重视和开展这一方面的研究。

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病和胃肠病的临床与研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科。c.z.chow@163.com  
电话: 0532-88786091

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-22

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-11-18

### Research progress and perspectives of microscopic colitis

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-22

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-11-18

### Abstract

Microscopic colitis (MC) is a common cause of chronic diarrhea. Over the past 20 years, the prevalence of MC has been increasing rapidly, which has aroused the close attention of digestive physicians. The etiology of MC is still unknown,

and immune abnormalities are the main pathogenesis, followed by some drugs. MC is clinically characterized by chronic non-bloody watery diarrhea, spastic abdominal pain, weight loss, and fatigue, but colonoscopy is often normal or roughly normal. Colonic biopsy often shows mucosal inflammation or subepithelial collagen band thickening, based on which a diagnosis can be made. At present, there has been no special treatment for MC, with steroid budesonide and immunosuppressive agents being the main treatments. As a self-limiting disease, MC has a good prognosis. Studies have found that MC has a protective effect against colorectal cancer. However, it was recently found that innate immune abnormalities may have carcinogenic effects.

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

Key Words: Microscopic colitis; Non-bloody diarrhea; Collagenous colitis; Lymphocytic colitis

Chi ZC. Research progress and perspectives of microscopic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(32): 2858-2865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2858.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2858>

### 摘要

显微镜结肠炎 (microscopic colitis, MC) 是慢性腹泻的常见原因。过去20年MC的流行率呈迅速增加趋势, 引起了消化医师们的密切关注。MC的病因不明, 免疫异常是主要的发病机制, 其次是与某些药物密切相关。临床上以慢性水样、非血性腹泻、痉挛性腹痛、体质量下降与乏力为其特征, 结肠镜检查正常或基本正常, 但结肠活检黏膜呈炎症

### 同行评议者

雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 孙金山, 副教授, 副主任医师, 新疆军区总医院消化内科

改变或上皮出现胶原带增厚, 作为诊断的依据。目前对MC尚无特效治疗, 主要用类固醇激素布地奈德和免疫抑制剂, 其他药物治疗的疗效尚不完全肯定。本病预后良好, 属自限性疾病, 研究指出, MC对结肠有保护作用可抵抗结直肠癌变发生, 但最近研究又指出, 先天免疫异常可能有致癌作用, 值得今后重视与研究MC与肿瘤的相关性。

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

关键词: 显微镜结肠炎; 非血性腹泻; 胶原性结肠炎; 淋巴细胞性结肠炎

**核心提要:** 显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)是慢性腹泻的常见原因。MC的病因不明, 免疫异常是主要的发病机制, 其次是与某些药物密切相关。临床上以慢性水样、非血性腹泻、痉挛性腹痛、体重下降与乏力为其特征, 但无特异性。结肠镜检查正常或基本正常, 因此诊断有赖于结肠的多处活检。过去20年MC的流行率呈迅速增加趋势, 引起了消化医师们的密切关注。目前尚无特效治疗, 主要用类固醇激素布地奈德和免疫抑制剂。因此, 摸清流行率逐年增加的原因, 深入研究MC的发病机制, 改进诊断方法, 尤其在实验室方面探求简易可靠的诊断方法, 治疗上开展大数据临床对照试验, 进一步研究与肿瘤有无相关性是今后MC研究的重点。

池肇春. 显微镜结肠炎研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2858-2865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2858.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2858>

## 0 流行率

显微镜结肠炎(microscopic colitis, MC)首次报告于1976年。MC的真正发病率尚不清楚。过去20年MC发病率显著增加<sup>[1]</sup>, 在慢性腹泻患者研究MC的发生率为10%-30%。现在认为MC是一种常见病, 组织与临床上分胶原性结肠炎(collagenous colitis, CC)和淋巴细胞性结肠炎(lymphocytic colitis, LC)两个亚型, 与过去相比CC和LC的发病率和流行率均增加。CC和LC人群流行率为3-5/10000<sup>[2-5]</sup>。我国尚无MC流行率和发病率的系统报告。有研究MC有地域性变化的流行率, Bonderup等<sup>[6]</sup>以人群为基础研究发现, MC流行率从4.6/100000到2014年增加至24.7/100000。Olmsted人群流行率从1980年

的1.1/100000增加至2014年的19.6/100000<sup>[7]</sup>。最近10年的流行病学研究<sup>[8,9]</sup>报告CC平均每年发生率为1.8-5.4/100000/年; LC为1.3-4.5/100000/年。新近流行病学研究<sup>[10]</sup>每年发病率稳定在21.0-24.7/100000/年。Kane等<sup>[11]</sup>从2010-2015年报告MC 540例, 平均发病率为11.3/100000/年, 其中CC 291例(53.9%), 每年发生率为6.1/100000, 203例为LC(37.6%), 每年发生率为4.2/100000。最近北美研究<sup>[12]</sup>CC发生率为7.1/100000/年, LC为12.6/100000/年。从类型比较CC占39.3/100000, LC占63.7/100000。有关流行率变化的原因一直未明了, 可能与不同的人群背景、环境暴露、保健监护系统、转诊方式、研究计划、诊断标准不同或发病因子的广泛暴露有关<sup>[13]</sup>。

显微镜结肠炎风险因子包括女性、老年、伴有自身免疫性疾病、恶性病、器官移植史、用药史等。女性是一个重要的风险因子, 根据人群研究<sup>[3,4,7,14,15]</sup>LC女:男 = 4.4-7.9:1; CC为1.8-5.0:1。MC流行率随年龄增长而增加, 有人提出年龄分布可能有偏见, 因为儿童或年青成人很少做结肠镜也更少做活检, 所以很可能低估了年青人MC的发生率。有30%-50%的MC患者至少相伴一种自身免疫疾病, 10%-20%伴甲状腺疾病<sup>[4,16]</sup>, 5%-15%乳糜病患者伴MC, 恶性病伴发MC较少见, 但恶性病时发生CC比一般人群高50倍<sup>[17,18]</sup>。新近报告少年强直性脊柱炎或SAPHO(滑膜炎-痤疮-脓疱病-骨肥厚-骨髓炎)综合征伴有MC发生<sup>[19]</sup>。

## 1 发病机制

**1.1 基因遗传学机制** 现在的研究提出, MC对疾病易感。MC是一种免疫介导疾病, 是对腔抗原易感个体由免疫失调引起。现已确定基因多态性可伴有MC发生。白介素(interleukin, IL)-6-174基因多态性如IL-6GG基因型在LC与CC均较多见<sup>[20]</sup>。此基因多态性可能与IL-6产生增加有关, 对MC的发病机制起作用。IL-6是一个潜在炎症前分子, 能促进T和B淋巴细胞变异, 导致巨噬细胞募集到炎症部位, 而且IL-6是前纤维化细胞因子, 促进纤维化发生<sup>[21]</sup>。

以前的研究评估MC与HLA-DQ单倍型之间相关。Fernández-Bañares等<sup>[22]</sup>提出, DQ2异源二聚体或DQ2/DQ8等位基因和LC的诊断呈正相关。在DQ2阳性组比DQ2阴性组LC的流行率几乎高3倍。根据上述的观察许多作者提出

**研究前沿** 在发病机制方面主要在免疫异常、药物作用、肠菌失调等几个方面进行了研究, 且取得了不少的进展, 但精准机制尚不明确。由于临床表现无特异性, 肠镜检查又多无异常发现, 因此, 近年在免疫和生化指标上寻找诊断线索, 取得了可喜的成绩。布地奈德和免疫抑制剂仍是当前的主要治疗, 美沙拉嗪和粪便细菌移植是有希望的两个治疗方法, 应当深入研究和扩大临床试验。中医中药治疗MC也值得探索和研究。



### 应用要点

在共识基础上建立诊治指南, 确立常规的检查和治疗策略, 创建MC工作计划, 开发我国MC的流行病学调查, 同时开展相关临床研究, 建立我国自己的诊治指南。

*HLA-DQ2*基因与MC的发病机制有关。HLA-II分子的主要功能是作为T细胞介导免疫反应开始的信号。所以在MC时有HLA与抗原肽结合异常, 且结肠腔抗原(或是细菌抗原)可触发HLA-免疫调控炎症过程。研究<sup>[22]</sup>发现CC和LC伴有HLA-DR3-DQ2单倍体和携带*TNF2*等位基因。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的不同表达也与MC的发病机制有关。MMPs主要在各种炎症情况表达。Madisch等<sup>[23]</sup>评估MMPs基因位点-1, -7, -9基因多态性在一个病例对照试验发现对CC易感。单核苷酸多态性基因型的研究显示, 在*MMP-9*基因携带GG等位基因时发生CC的风险增加。有关这个基因多态性的功能作用尚不明, 可能是MMP-9激活缺陷引起胶原降解异常所致<sup>[24]</sup>。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和5-HTT(5-羟色胺再摄取运输)表达可降低实验性结肠炎发生。5HTTLPR的LL基因型多态性和MC之间有显著相关性。提出5HTTLPR在MC的发病机制上是一个潜在的候选基因<sup>[25]</sup>。5-HT调节肠蠕动和分泌, 在MC和溃疡性结肠炎患者5-HT水平比健康对照组显著增高。

**1.2 适应免疫反应** 免疫组织化学分析显示, 固有层CD4<sup>+</sup>T细胞表达Th2转录因子GATA-3, 而CD8<sup>+</sup>T细胞表达GATA-3和Th1转录因子T-bet(一种新型T-box基因家族转录因子, 选择性地表达于Th1细胞)<sup>[26]</sup>, 多数CD8<sup>+</sup>T上皮内淋巴细胞表达T-bet, 仅<20%表达GATA-3。细胞流测定仪分析和免疫组化研究指出, CC和LC患者的黏膜有严重CD8<sup>+</sup>T细胞浸润。CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>在固有层和上皮内活性增加也证实白细胞共同抗原和增殖细胞相关核抗原, 其功能与有丝分裂密切的表达也增加<sup>[27]</sup>。

Th1/Tc1(辅助性T细胞1和毒性T细胞)刺激细胞介导免疫。Th17/Tc17产生抗菌蛋白, 在黏膜屏障抗菌免疫和嗜中性粒细胞的积聚上起重要作用, 且在CC和LC患者中得到证实<sup>[28]</sup>。证明提出, 干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 驱动MC发病机制上发挥关键作用。它调节上皮内淋巴细胞吸引趋化因子的产生, 且激活巨噬细胞与释放炎症前细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、IL-1和IL-6它们将维持和增加局部炎症反应<sup>[29]</sup>。

各种白细胞介素在免疫的发生和发展中

在不同阶段发挥作用。如IL-12是Th1最有力的极化细胞因子<sup>[30]</sup>。IL-21是被Th17和Tc17细胞分泌的一种细胞因子, IL-21、IL-22和IFN- $\gamma$ 转录水平与MC患者临床活动显著相关<sup>[29]</sup>。IL-23在CC和LC增加, 在诱导CD4<sup>+</sup>T细胞与产生IL-17上发挥重要作用。IL-22是另一个Th17细胞因子, 在CC和LC两者均表达, 其作用有两面性, 一方面诱导上皮细胞和结肠成纤维产生细胞IL-8和TNF- $\alpha$ , 诱导增殖和凋亡途径, 以及产生抗菌肽, 防止组织破坏和协助组织修复; 另一方面激活结肠肌成纤维产生, 引起过多的胶原产生和储存<sup>[31,32]</sup>。

**1.3 先天(固有)免疫反应** 先天免疫主要是与肠屏障机制的改变有关。黏膜抗菌蛋白溶酶体表达在CC的结肠隐窝和在LC固有层细胞上调, 再次证明MC的黏膜和肠微生物之间相互作用, 且发现CC和LC仅有轻微分子不同特征<sup>[33,34]</sup>。在CC和LC肠黏膜显示诱导型NO合酶和NO显著增加<sup>[35]</sup>, 另外, 在内皮细胞上NO影响肠上皮细胞的紧密联结引起细胞旁渗透性增加<sup>[36]</sup>, 导致腹泻和电解质失衡发生。

**1.4 药物引起MC** 过去10年提出药物引起MC<sup>[37]</sup>。药物作为抗原进入肠固有层引起免疫和炎症反应<sup>[35]</sup>。非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)是引起MC最常见的药物, 据报道<sup>[38]</sup>长期摄取NSAIDs患者60%-70%存在无症状肠病, 伴有急性腹泻风险增加。在结肠NSAIDs解耦线粒体氧化磷酸化, 引起细胞内ATPI水平下降, 此反过来引起细胞骨架紧密联结调控丧失, 并增加细胞旁渗透性, 致使肠抗原通过引起免疫反应而导致MC发生。

新近研究强调暴露质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)和MC发生相关。在结肠PPIs可影响局部电解质平衡, 损伤液体酸化, 影响结肠黏膜的免疫反应。长期暴露PPIs降低肠道对镁的吸收引起低镁血症。PPIs也引起肠道pH改变, 从而影响离子通道和紧密联结功能, 最后PPIs抑制H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶, 肠内pH增高引起宿主防御能力降低, 可直接影响细胞生长, 引起肠道生态失衡或细菌过度生长发生<sup>[39-41]</sup>。其他与MC发生相关的药物有抗血小板药<sup>[42]</sup>、阿卡波糖<sup>[43]</sup>、 $\beta$ 阻滞剂和他汀类药物<sup>[44]</sup>等。

**1.5 MC与结直肠癌** 有关MC与结直肠癌相关性的研究刚刚起步, 研究<sup>[45]</sup>发现MC患者比无MC但有慢性腹泻患者引起结直肠损害的风险

表 1 胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎组织病理特征

CC	LC
上皮下胶原层增厚>10 μm	上皮内淋巴细胞≥20/100个上皮细胞
固有层炎症, 主要是淋巴和浆细胞	固有层炎症, 主要是淋巴细胞和浆细胞
上皮损伤, 如细胞压扁和分离	上皮损伤, 如细胞压扁和分离
上皮内淋巴细胞可存在, 但对诊断CC不需要	上皮下胶原层不存在或<10 μm

CC: 胶原性结肠炎; LC: 淋巴细胞性结肠炎.

低(4.4% vs 17.9%,  $P = 0.035$ ), 认为炎症对机体有保护作用, 可抵抗结肠癌变发生. 适应免疫系统有监视肿瘤发生作用, 保护组织细胞不向恶性转化. 但先天免疫异常可能有致癌作用. 先天免疫受体常引起核因子- $\kappa$ B激活, 影响肿瘤促进子M2和肿瘤抑制基因M1-巨噬细胞<sup>[46]</sup>. 新近认为, 巨噬细胞的特异性分化是结肠炎相关癌的开始, 另需要进一步肯定T淋巴细胞驱动MC的性质<sup>[13]</sup>.

2 临床表现与诊断

2.1 临床表现 CC和LC症状非常相似, 也无特异性症状或临床特征. 主要依靠结肠镜组织活检进行确诊. 典型临床表现为慢性复发性水样、非血性腹泻, 一日5-10次不等, 持续5-20年. 腹泻常发生在夜间, 伴有痉挛性腹痛, 易误诊为肠易激综合征. 但少数患者症状从急性开始, 虽腹泻为中-重, 但发生电解质紊乱或脱水者少见. 其他症状有关节病、大便失禁、乏力、体质量减轻, 部分患者与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)并存. 一般预后良好, 多数患者为自限性<sup>[12,47,48]</sup>.

2.2 诊断 由于MC常与IBS、炎症性肠病、感染性结肠炎等临床症状相似或并存, 因此首先应与上述疾病鉴别. 放射自显影和实验室检查有助于排除. 单从临床表现难以做出诊断, 对可疑患者应做结肠镜, 并在全结肠多处进行活检, 并推荐有经验的内镜医生和病理学家进行检查, 以免漏诊.

结肠镜检查一般黏膜正常, 新近提出非特异性改变, 包括异常的血管标记、黏膜出现红斑或水肿, 这些改变的意义尚不清楚. Koulaouzidis等<sup>[49]</sup>报道607例CC, 见黏膜红斑/水肿15%, 黏膜缺陷2%, 黏膜瘢痕0.82%. 超过90%的MC通过直肠和左半结肠活检获得诊断<sup>[50]</sup>. CC和LC组织病理特征见表1.

近年研究<sup>[51]</sup>指出, 生化标志在MC的诊断中具有一定价值. 血清标记包括抗核抗体、抗-酿酒酵母免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体、抗甲状腺过氧化物、抗核周中性粒细胞浆抗体、抗谷氨酸脱羧酶等, 它们的流行率分别为14%、13%、14%、5%和5%, 而且这些抗体CC患者比LC患者高. 另一个研究来自Holstein等<sup>[52]</sup>发现15%的CC患者ASCA(一种快速自适应聚光算法)IgA和IgG阳性, 一般来自肠屏障功能破坏. 抗线粒体抗体等自身抗体也常增加, 可作为MC的血清学标记, 然特异性和敏感性低<sup>[53]</sup>, 临床应用价值不大.

MC时粪便蛋白增加, 包括: (1)嗜中性粒细胞来源类蛋白: 嗜中性粒细胞衍生髓过氧化物酶, 为溶酶体过氧化物酶, 有强大的抗菌活性, 在CC活动性患者常增加<sup>[54]</sup>. 网钙蛋白是一种钙结合有抗菌、抗细胞增殖和免疫调节作用. 它构成2/3细胞浆蛋白储存于嗜中性粒细胞. 活动性MC患者嗜中性粒细胞在黏膜浸润时FC显著增加<sup>[55,56]</sup>. 乳铁蛋白也是一种肠的炎症标记, MC时常增高<sup>[57,58]</sup>; (2)嗜酸性细胞类蛋白: 嗜酸性阳离子蛋白、嗜酸性蛋白X在CC患者大便标本中显著增加<sup>[54,59]</sup>, 有一定诊断价值; (3)神经内分泌细胞类蛋白: MC时结肠神经内分泌细胞呈高活性, CC患者嗜铬核蛋白A增高<sup>[60]</sup>. 上述这些生化标志尚未在临床诊断中广泛应用, 它们的诊断价值也需进一步确定.

3 治疗

治疗前应确定或排除其他疾病, 撤除与MC相关的药物, 如NSAID、PPI等.

饮食中应避免咖啡、乳糖. 对MC目前尚无特效药物治疗, 主要应用类固醇激素和免疫抑制剂, 对症状轻的患者咯哌丁胺(易蒙停)2-16 mg/d, 可作为一线治疗, 但组织学改善不明显<sup>[47,61]</sup>.

■名词解释  
CD45: 是细胞膜上信号传导的关键分子, 在淋巴细胞的发育成熟、功能调节及信号传导中具有重要意义. 已发现CD45至少有9个亚型, 如CD45RA、CD45RB、CD45RC、CD45RO等, 由3个外显子(A, B和C)选择性地连接而成. 其中缺乏3个外显子的亚型称为CD45RO, 仅表达外显子A的亚型称为CD45RA.

## □ 同行评价

本文对显微镜结肠炎致病机制的讨论比较深入, 是一篇有参考价值的述评。

随机对照试验指出, 类固醇布地奈德对调整严重的CC和LC是一个有效的标准治疗, 治疗后可使临床症状缓解和维持缓解, 同时组织炎症也显著改善<sup>[10,62,63]</sup>, 常用9 mg, qd或3 mg, 3/d. 因应用2 wk后停用复发率高达61%-80%, 所以提议维持治疗, 即6 mg/d, 用26 wk. 目前尚不清楚26 wk后如何持续或撤除治疗。

其他药物治疗大部分是无对照试验或为回顾性分析或个案病例报告. 药物有免疫抑制剂硫唑嘌呤或氨甲喋呤<sup>[64]</sup>、抗-TNF<sup>[65]</sup>、乳香浸膏、益生菌、己酮可可碱、维拉帕米、奥曲肽、抗菌治疗等<sup>[66,67]</sup>. 一个安慰对照随机临床试验<sup>[68]</sup>用水杨酸铋治疗MC, 结果100%组织学和临床缓解. 另一个回顾性分析提出用5-ASA(美沙拉嗪)800 mg, 3/d, 50%患者症状改善. 有报告美沙拉嗪与消胆胺4 g/d联用, 2 wk后腹泻消失率84%, 维持治疗超过6 mo LC患者临床和组织学缓解率85%, LC 91%<sup>[62,69]</sup>, 值得进一步研究. 最近报告<sup>[65,70]</sup>对布地奈德难治患者用抗TNF治疗, 但治疗复发率高达66%-100%<sup>[71]</sup>. 最近报道CC患者用粪细菌移植(FMT)治疗有效, 用流式细胞仪评价FMT的免疫调节治疗作用, 并可调节肠道菌群<sup>[72]</sup>. 有待进一步临床研究。

外科手术干预是最后治疗手段, 适用于患者有严重症状, 对药物治疗无反应的患者, 包括次切结肠切除、乙状结肠切除、分流回肠切开头<sup>[73,74]</sup>。

## 4 结论

MC是一个涵盖性术语, 是一种免疫介导性疾病, 由基因易感性引起, 其中适应免疫反应失调起关键作用. 多发生在成人, 尤其是老年人, 女性多于男性, 流行率有地域和种族差异. 尽管CC和LC临床表现极相似, 但应该说还是两种不同的实体. 鉴于MC流行率不断上升, 今后应当有计划开展流行病学调查, 加强发病机制的研究, 前瞻性临床安慰对照试验, 结合我国中医特色, 总结出一条有效的治疗途径, 以填补国内空白。

## 5 参考文献

- Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, Madisch A, Munck LK, Ström M, Tysk C, Miehlke S; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns*

- Colitis* 2012; 6: 932-945 [PMID: 22704658 DOI: 10.1016/J.CROHNS.2012.05.014]
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846-851 [PMID: 9038667]
- Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinós J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-423 [PMID: 10022639 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00870.x]
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-350 [PMID: 14960513]
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53: 536-541 [PMID: 15016748]
- Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, Pedersen L, Fenger-Gron M. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 393-398 [PMID: 25645623 DOI: 10.3109/00365521.2014.940378]
- Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504-508 [PMID: 17135309 DOI: 10.1136/gut.2006.105890]
- Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, Udumyan R, Nyhlin N, Tysk C. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387-2393 [PMID: 23945183 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8cd]
- Verhaegh BP, Jonkers DM, Driessen A, Zeegers MP, Keszthelyi D, Masclee AA, Pierik MJ. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 30-36 [PMID: 25455154 DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.019]
- Cotter TG, Pardi DS. Current Approach to the Evaluation and Management of Microscopic Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 8 [PMID: 28265892 DOI: 10.1007/s11894-017-0551-3]
- Kane JS, Rotimi O, Ford AC. Macroscopic findings, incidence and characteristics of microscopic colitis in a large cohort of patients from the United Kingdom. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 988-994 [PMID: 28562114 DOI: 10.1080/00365521.201.1334813]
- Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management-an update 2013. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 352718 [PMID: 23691336 DOI: 10.1155/2013/352718]
- Pisani LF, Tontini GE, Marinoni B, Villanacci V, Bruni B, Vecchi M, Pastorelli L. Biomarkers and Microscopic Colitis: An Unmet Need in Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 54 [PMID: 28540290 DOI: 10.3389/fmed.2017.00054]
- Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, Cariglia N, Birgisson S, Bjornsson S, Thorgeirsson T, Jonasson JG. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1122-1128 [PMID: 12018911]



- 15 Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, Beck PL. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 35-40 [PMID: 18166476 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.10.031]
- 16 Freeman HJ. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 664-668 [PMID: 15319648]
- 17 Kaplan GG, Seminowich S, Williams J, Muruve D, Dupre M, Urbanski SJ, Yilmaz S, Burak KW, Beck PL. The risk of microscopic colitis in solid-organ transplantation patients: a population-based study. *Transplantation* 2008; 85: 48-54 [PMID: 18192911 DOI: 10.1097/01.tp.0000298001.66377.a2]
- 18 Deepthi RV, Bhat SP, Shetty SM, Shenoy RD. Juvenile spondyloarthritis with microscopic colitis. *Indian Pediatr* 2012; 49: 579-580 [PMID: 22885441]
- 19 Wendling D, Verhoeven F, Vuitton L, Guillot X, Prati C. SAPHO syndrome and collagenous colitis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 343-344 [PMID: 23141715 DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.09.020]
- 20 Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Bloigu RS, Karttunen RA. Cytokine gene polymorphism in microscopic colitis association with the IL-6-174 GG genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 607-613 [PMID: 21527852 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328346f5be]
- 21 Pisani LF, Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L. Microscopic Colitis: What Do We Know About Pathogenesis? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 450-458 [PMID: 26529562]
- 22 Fernández-Bañares F, Esteve M, Farré C, Salas A, Alsina M, Casalots J, Espinós J, Forné M, Viver JM. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1333-1338 [PMID: 16292086]
- 23 Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehke S. Allelic variation of the matrix metalloproteinase-9 gene is associated with collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2295-2298 [PMID: 21305678 DOI: 10.1002/ibd.21640]
- 24 Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsher B, Luo J, Klabbers R, Hancock LE, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med* 2015; 7: 286ra68 [PMID: 25947163 DOI: 10.1126/scitranslmed.3010658]
- 25 Sikander A, Sinha SK, Prasad KK, Rana SV. Association of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) with Microscopic Colitis and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 887-894 [PMID: 25532499 DOI: 10.1007/s10620-014-3482-y]
- 26 Jöhrens K, Grünbaum M, Anagnostopoulos I. Differences in the T-bet and GATA-3 expression patterns between lymphocytic colitis and coeliac disease. *Virchows Arch* 2010; 457: 451-456 [PMID: 20809338 DOI: 10.1007/s00428-010-0961-1]
- 27 Kumawat AK, Strid H, Elgbratt K, Tysk C, Bohr J, Hultgren Hörnquist E. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 694-705 [PMID: 22995775 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.08.014]
- 28 Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203: 2271-2279 [PMID: 16982811 DOI: 10.1084/jem.20061308]
- 29 Kumawat AK, Strid H, Tysk C, Bohr J, Hörnquist EH. Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile. *Mol Immunol* 2013; 55: 355-364 [PMID: 23566938 DOI: 10.1016/j.molimm.2013.03.007]
- 30 Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT. Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009; 58: 1629-1636 [PMID: 19740775 DOI: 10.1136/gut.2009.182170]
- 31 Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011; 12: 383-390 [PMID: 21502992 DOI: 10.1038/ni.2025]
- 32 Kim K, Kim G, Kim JY, Yun HJ, Lim SC, Choi HS. Interleukin-22 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via MAP3K8 activation. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1352-1361 [PMID: 24517997 DOI: 10.1093/carcin/bgu044]
- 33 Rubio CA. Lysozyme expression in microscopic colitis. *J Clin Pathol* 2011; 64: 510-515 [PMID: 21460390 DOI: 10.1136/jcp.2010.086850]
- 34 Menconi MJ, Unno N, Smith M, Aguirre DE, Fink MP. Nitric oxide donor-induced hyperpermeability of cultured intestinal epithelial monolayers: role of superoxide radical, hydroxyl radical, and peroxynitrite. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1425: 189-203 [PMID: 9813320]
- 35 Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. *Front Immunol* 2013; 4: 280 [PMID: 24062746 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00280]
- 36 Barmeyer C, Erko I, Fromm A, Bojarski C, Allers K, Moos V, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 143-148 [PMID: 22731727 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06631.x]
- 37 Lucendo AJ. Drug Exposure and the Risk of Microscopic Colitis: A Critical Update. *Drugs R D* 2017; 17: 79-89 [PMID: 28101837 DOI: 10.1007/s40268]
- 38 Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 211-213 [PMID: 8733435]
- 39 Rosen R, Hu L, Amirault J, Khatwa U, Ward DV, Onderdonk A. 16S community profiling identifies proton pump inhibitor related differences in

- gastric, lung, and oropharyngeal microflora. *J Pediatr* 2015; 166: 917-923 [PMID: 25661411 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.067]
- 40 Law EH, Badowski M, Hung YT, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 253-263 [PMID: 27733667 DOI: 10.1177/1060028016673859]
  - 41 Mori S, Kadochi Y, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Nishiguchi Y, Kishi S, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H. Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1586-1593 [PMID: 28321159 DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1586]
  - 42 Berrebi D, Sautet A, Flejou JF, Dauge MC, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol* 1998; 51: 280-283 [PMID: 9659239]
  - 43 Piche T, Raimondi V, Schneider S, Hébuterne X, Rampal P. Acarbose and lymphocytic colitis. *Lancet* 2000; 356: 1246 [PMID: 11072952]
  - 44 Mukhopadhy A, Gilmour H, Plevris J. Pravastatin-induced colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 810-812 [PMID: 18617789 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f45740]
  - 45 Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, de Nucci G, Cavallaro F, Marconi S, Neurath MF, Neumann H, Tacconi M, Vecchi M. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882-891 [PMID: 24681653 DOI: 10.1097/MIB.000000000000030]
  - 46 Heijmans J, Büller NV, Muncan V, van den Brink GR. Rage mediated DAMP signaling in intestinal tumorigenesis. *Oncotumorigenesis* 2012; 1: 1165-1166 [PMID: 23170266 DOI: 10.4161/onci.20929]
  - 47 Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 78-85 [PMID: 27897155 DOI: 10.1038/ajg.2016.477]
  - 48 Bonagura GA, Ribaldone DG, Fagoonee S, Sapone N, Caviglia GP, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Microscopic colitis in patients with mild duodenal damage: A new clinical and pathological entity ("lymphocytic enterocolitis")? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 307-313 [PMID: 27895976]
  - 49 Koulaouzidis A, Yung DE, Nemeth A, Sjöberg K, Giannakou A, Qureshi R, Bartzis L, McNeill M, Johansson GW, Lucendo AJ, Fineron P, Trimble KC, Saeed A, Plevris JN, Toth E. Macroscopic findings in collagenous colitis: a multi-center, retrospective, observational cohort study. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 309-314 [PMID: 28469361 DOI: 10.20524/aog.2017.0131]
  - 50 Macaigne G, Lahmek P, Locher C, Boivin JF, Lesgourgues B, Yver M, Costes L, Alsamad IA, Cucherousset J, Charpignon C, Guyot H, Lambaré B, Ghilain JM, Calès V, de Montigny-Lenhardt S, Bellaïche G, Pariente A, Nahon S; COLMI Group of the Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux (ANGH). Over 90% of cases of Microscopic Colitis can be diagnosed by performing a short colonoscopy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 333-340 [PMID: 28215538 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.12.008]
  - 51 Roth B, Gustafsson RJ, Ohlsson B. Auto-antibodies and their association with clinical findings in women diagnosed with microscopic colitis. *PLoS One* 2013; 8: e66088 [PMID: 23776613 DOI: 10.1371/journal.pone.0066088]
  - 52 Holstein A, Burmeister J, Plaschke A, Rosemeier D, Widjaja A, Egberts EH. Autoantibody profiles in microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1016-1020 [PMID: 16724988 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04027.x]
  - 53 Protic M, Jojic N, Bojic D, Milutinovic S, Necic D, Bojic B, Svorcan P, Krstic M, Popovic O. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5535-5539 [PMID: 16222750]
  - 54 Wagner M, Peterson CG, Stolt I, Sangfelt P, Agnarsdottir M, Lampinen M, Carlson M. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 849-854 [PMID: 21557718 DOI: 10.3109/00365521.2011.571707]
  - 55 Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 2013; 13: 24-57 [PMID: 22834835]
  - 56 von Arnim U, Wex T, Ganzert C, Schulz C, Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 97-103 [PMID: 27147826 DOI: 10.2147/CEG.S97701.eCollection]
  - 57 Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, Sterpi C, Marchi S, Maltinti G. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 642-647 [PMID: 14563186]
  - 58 Hayakawa T, Jin CX, Ko SB, Kitagawa M, Ishiguro H. Lactoferrin in gastrointestinal disease. *Intern Med* 2009; 48: 1251-1254 [PMID: 19652425]
  - 59 Lettesjö H, Hansson T, Peterson C, Ung KA, Ringström G, Abrahamsson H, Simrén M. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 54-59 [PMID: 16373277]
  - 60 El-Salhy M, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Chromogranin A cell density as a diagnostic marker for lymphocytic colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3154-3159 [PMID: 22699394 DOI: 10.1007/s10620-012-2249-6]
  - 61 Ianaro G, Cammarota G, Valerio L, Annicchiarico BE, Milani A, Siciliano M, Gasbarrini A. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6206-6215 [PMID: 23180940 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6206]
  - 62 Clara AP, Magnago FD, Ferreira JN, Grillo TG. Microscopic colitis: A literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2016; 62: 895-900 [PMID: 28001266 DOI: 10.1590/1806-9282.62.09.895]
  - 63 Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 881-890 [PMID: 21699817 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.005]
  - 64 Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795-798 [PMID: 23432370 DOI: 10.1111/apt.12261]

- 65 Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612-618 [PMID: 22115383 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.001]
- 66 Anderson RJ, Makins R. Successful use of adalimumab in patient with treatment-refractory microscopic colitis. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: pii: bcr2016215639 [PMID: 27530873 DOI: 10.1136/bcr-2016-215639]
- 67 Okamoto R, Negi M, Tomii S, Eishi Y, Watanabe M. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 169-174 [PMID: 27271790 DOI: 10.1007/s12328-016-0656-5]
- 68 Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29-36 [PMID: 9428215]
- 69 Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809-814 [PMID: 17565633 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04511.x]
- 70 Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 59-63 [PMID: 22149977 DOI: 10.3109/00365521.2011.639079]
- 71 Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8804-8810 [PMID: 26269669 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8804]
- 72 Günaltay S, Rademacher L, Hultgren Hörnquist E, Bohr J. Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1319-1324 [PMID: 28275312 DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1319]
- 73 Riaz AA, Pitt J, Stirling RW, Madaan S, Dawson PM. Restorative proctocolectomy for collagenous colitis. *J R Soc Med* 2000; 93: 261 [PMID: 10884773 DOI: 10.1177/014107680009300513]
- 74 Williams RA, Gelfand DV. Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2147 [PMID: 10950095 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02225.x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1</sub>, V<sub>max</sub>不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学学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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



## 腹部手术止血方法的研究现状

王 刚, 李宗倍, 曹成亮

### 背景资料

如何快速有效止血是外科手术中不可避免的永恒话题, 随着科技的迅速发展及一系列新型止血材料和医疗设备的产生, 外科手术中止血技术也产生了革命性的发展, 为术中止血提供了更好的选择。

王刚, 曹成亮, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

李宗倍, 北京市垂杨柳医院普外科 北京市 100022

王刚, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81370565, 81770639.

作者贡献分布: 曹成亮负责撰写文章初稿; 王刚负责文章修改; 李宗倍负责查阅相关参考文献和撰写文章初稿; 王刚与李宗倍对本文贡献相同。

通讯作者: 曹成亮, 医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科. ccl1063499219@163.com

收稿日期: 2017-07-31

修回日期: 2017-08-22

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-11-18

Revised: 2017-08-22

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-11-18

### Abstract

Hemorrhage is one of the common concomitant conditions during abdominal surgeries, and it is also the main cause of non-planned secondary surgery. There are various methods for abdominal surgical hemostasis. How to adopt reasonable methods to manage intraoperative bleeding promptly and effectively has bothered surgeons for a long time. With the development of minimally invasive technology and surgical instruments, laparoscopy and more hemostasis techniques have been widely used during abdominal surgery. This article summarizes the methods of hemostasis during abdominal surgery.

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

Key Words: Abdominal surgery; Hemostasis; Abdominal packing; Damage control surgery

### Methods of hemostasis in abdominal surgery

Gang Wang, Zong-Bei Li, Cheng-Liang Cao

Gang Wang, Cheng-Liang Cao, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zong-Bei Li, Department of General Surgery, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370565 and No. 81770639.

Correspondence to: Cheng-Liang Cao, Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. ccl1063499219@163.com

Received: 2017-07-31

Wang G, Li ZB, Cao CL. Research on methods of hemostasis in abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(32): 2866-2872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2866.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2866>

### 摘要

出血是腹部外科手术中最常见的伴随情况之一, 也是导致患者非计划二次手术的主要原因。腹部手术止血方法多样, 如何采取合理的方法及时有效地处理术中出血, 长期以来一直困扰着每位外科医生。随着微创技术的不断进步和手术器械的迅速发展, 腹腔镜

### 同行评议者

万赤丹, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科

和更多的止血技术已广泛应用于腹部外科手术中. 本文就腹部手术止血方法的最新研究进展做一归纳、总结, 以期对临床具有一定的指导意义.

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

关键词: 腹部手术; 止血; 腹腔填塞; 损伤控制性外科

**核心提要:** 出血是腹部外科手术中最常见的伴随情况之一, 也是导致患者非计划二次手术的主要原因. 腹部手术止血方法多样, 如何采取合理的方法及时有效地处理术中出血, 长期以来一直困扰着每位外科医生. 随着微创技术的不断进步和手术器械的迅速发展, 腹腔镜和更多的止血技术已广泛应用于腹部外科手术中. 本文就腹部手术止血方法的最新研究进展做一归纳、总结, 以期对临床具有一定的指导意义.

王刚, 李宗倍, 曹成亮. 腹部手术止血方法的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2866-2872 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2866.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2866>

## 0 引言

出血是外科手术中最为常见的伴随情况之一, 可以说, 几乎所有的外科手术都伴有不同程度的出血. 严重的出血可使患者在短时间内大量失血、有效循环血容量急剧减少, 从而进入严重的失血性休克状态, 病情危重、病死率高. 因此, 如何有效预防和应对术中出血, 并准确无误的采取有效的止血措施来尽可能减少患者出血量, 是每位外科医生必须熟练掌握的基本技能.

## 1 传统开腹手术中的止血方法

开腹手术常用的止血方法主要包括钳夹、结扎、缝合、阻断止血、腹腔填塞压迫及高频电凝固(单极电凝、双极电凝、PK刀、LigaSure)等. 钳夹、结扎止血是术中最基本、最常用的止血方法, 即用血管钳将可见的出血点进行快速、准确的钳夹止血. 对表浅的微小血管, 单纯的钳夹或钳夹后用丝线予以结扎、电凝即可达到止血的目的; 对某些钳夹组织较多、钳夹组织的游离端过短以及钳夹的组织内有明显血管者, 为避免滑脱出血, 可加以贯穿缝扎<sup>[1]</sup>. 对局限性出血又查不到明确出血

点的疏松组织出血区, 可用荷包式或多圈式缝扎、压迫止血. 对于实质脏器的止血, 为避免残存死腔, 单纯缝合往往不够满意, 因而常采用缝合加明胶海绵、大网膜填塞或覆盖的方法<sup>[2]</sup>. 阻断止血法即用钳夹、结扎或缝扎的方法阻断知名血管或术区中较粗大血管的血流, 进而达到区域止血的目的, 亦是临床止血效果最明显、最可靠的方法之一<sup>[3]</sup>. 术中处理此类血管时, 应顺其长轴, 细心地将其从血管鞘中分离解剖出来, 再行两侧钳夹或结扎后剪断, 即可达到防止和减少出血的目的. 血管结扎切断后所留下的断端长度, 至少应为该血管管径的两倍, 并行双重甚至三重结扎, 才能有效地防止线结滑脱. 对较大动脉的第二次结扎, 使用贯穿缝合法则更为稳妥、牢靠.

区别于择期手术预定的手术方案和清晰的解剖毗邻, 腹部外伤所致的出血往往来势汹涌, 需急诊手术以快速有效止血. 腹腔填塞压迫止血即是针对腹腔致命性出血最简单、止血效果最确切的方法. 腹腔填塞物主要包括纱布填塞和气囊填塞<sup>[4]</sup>. 纱布填塞止血法由来已久, 国内学者多用于肝脏外科<sup>[5]</sup>、胰腺坏死出血、胰十二指肠手术、骶前静脉丛大出血等损伤较重、难以控制的广泛性出血的紧急处理. 纱布填塞止血法是把双刃剑, 对于术中广泛的渗、出血难以控制时, 作为抢救之用能快速止血, 从而为下一步的治疗争取时间, 但也易致周围组织压迫坏死、感染、胆瘘, 妨碍创面引流, 且取出纱布时易导致再次出血<sup>[6]</sup>等并发症. 目前, 国内尚未对何时取出填塞的纱布形成统一论: 过早取出填塞的纱布则止血效果不确切, 可导致再次出血; 若纱布取出过迟, 则大大增加了感染的几率<sup>[7]</sup>. 近年来, 随着抗生素的不断升级换代, 以及围手术期管理的加强完善, 特别是近年来损伤控制性外科理念在严重创伤救治中的广泛应用<sup>[8]</sup>, 即对于严重创伤患者, 更注重创伤后临时生命救护和控制病理生理性改变, 避免过多的、非必须的手术操作对机体所造成的创伤, 为计划性再次手术提供机会. 当出血点不明确、出血量较大时, 为尽快控制出血, 挽救患者生命, 纱布填塞止血法仍不失为一种有效的手段. 填塞的纱布应长宽适宜, 可选用妇科填塞宫腔止血的纱条, 一端自切口下段引出, 拔除时韧性不易拉断, 因纱条细, 拔除后创口无需处理便可自愈. 此外,

**■ 研究前沿**  
止血对减少术中失血、保持术野清晰、防止重要组织损伤, 保证手术安全以及术后创口愈合等均具有重要意义.

### □ 创新盘点

随着近年来腹腔镜在外科领域的广泛应用, 将常用的止血方法按着开腹和腹腔镜进行分类, 方便外科医生更好的根据各种止血方法的优缺点进行合理的选择, 已达快速有效的止血目的。

缝合时应避免缝合到纱布, 纱布与创面间可衬一层带蒂网膜<sup>[9]</sup>、止血纱布、一次性引流袋等, 从而减少拔纱条时对创面的损伤, 减少再出血的发生。气囊填塞法是在纱布填塞法的基础上改良后的一种止血方法。该方法是将一个接有导尿管的气囊置于出血创面, 然后经导尿管向气囊内注入气体, 直至使创腔充满且创口不再出血为止。记录充入的气体量, 将导尿管近端固定于腹壁皮肤, 避免因活动而使气囊改变位置从而影响止血效果, 待纠正患者凝血功能、内环境维持稳定后取出气囊。气囊填塞法具有减少继发感染和再出血的优点<sup>[10]</sup>。值得注意的是, 腹腔填塞压迫止血法的实施应有预见性, 且应主动实施, 而不要等到其他方法都试用后才采用。

高频电凝固是利用高频电流与机体接触时产生的热效应达到切割与止血的效果, 包括单极、双极方式, 适用于直径3 mm以下血管出血后的止血, 其操作简单、省时、经济, 但因其热效应大且热损亦较大, 可致周围组织黏连严重、焦痂形成, 操作不慎时可致严重并发症如原发性肠穿孔、肠坏死、损伤大血管及输尿管等, 因此不宜用于较精细的手术操作。PK刀是经更新改进后的高频电刀, 具有抓持、电凝、切割、分离和钝性拨棒5种功能, 其工作原理是通过蒸汽脉冲对直径7 mm以下的血管进行凝固, 此法切割准确快捷、操作简单, 大大缩短了手术时间, 减少了术中出血量。结扎速血管闭合系统是近年来应用较多的新型止血设备, 其原理是应用实时反馈技术和智能主机技术, 输出高频电能结合血管钳口压力, 使人体组织内胶原蛋白和纤维蛋白溶解变性, 血管壁熔合形成透明带, 进而有效闭合直径小于7 mm的血管<sup>[11-13]</sup>。与高频电凝刀相比, 其热损伤小、没有或有极少黏连和焦痂形成, 体内无异物存留, 但因其可直接闭合组织束, 故无需切开和剥离, 也不适用于精细手术操作。

## 2 腹腔镜手术中的止血方法

随着微创技术和快速康复外科理念的不断深入人心, 腹腔镜越来越多的应用于腹部外科手术中。与传统开腹手术相比, 腹腔镜手术对术野无血的要求更高, 因而有效止血对腹腔镜手术更显重要<sup>[14]</sup>。腹腔镜手术止血方法从简单的手工机械止血法进展到能量止血法, 从简单

能量止血法又进步到智能能量止血法。目前, 常用的腹腔镜手术止血方法有超声刀、微波刀、钛夹、自动切割吻合器、内套圈结扎、单极电凝和双极电凝等。

超声刀(*ultracision harmonic scalpel*, UHS)自1993年首次应用于腹腔镜外科<sup>[15]</sup>以来即显示出强大的生命力, 其工作原理是将电能转变为机械能, 通过无数点阵的集束热传递方式使金属刀头以55.5 kHz的超声频率进行机械振荡, 发出每秒高达600万次的矩阵分子能量波, 使细胞内蛋白变性, 形成胶状闭合血管<sup>[16-18]</sup>。UHS能量向周围传播距离短, 对组织的损伤远小于电刀, 切割精确, 可以安全地在重要的脏器和大血管旁边进行止血, 不易引起组织炭化, 使手术视野更清晰、操作更方便, 适用于直径3 mm以下血管的止血, 但对于较大血管的凝固止血仍需使用其他方法。微波的凝固止血作用由日本学者<sup>[19]</sup>在20世纪80年代初首次发现。目前, 微波技术已广泛应用于肝脏外科术中的止血<sup>[20-22]</sup>。微波刀的工作原理是当其作用于人体时, 体内电解质的正负离子、水分子及偶极分子发生取向变化, 并按微波频率高速变化, 分子之间相互摩擦产生热量, 从而使作用部位的血管在短时内迅速升温, 蛋白质发生凝固变性, 进而闭合。微波刀的热效应小、不产生烟雾、术野清晰、止血效果可靠, 但仅能凝固封闭直径3 mm以下的血管, 对胆管也只能起到暂时性闭塞作用, 而不能凝固闭塞。钛夹是通过闭合时产生的机械力将出血血管与周围组织一同夹闭, 并阻断血流, 进而达到止血目的。其止血起效迅速, 可对出血点起到缝合样的作用, 明显加快创口的愈合, 缩短病程, 但钛夹的应用也有其局限性, 即只适用于游离血管出血的止血, 且使用钛夹时需将血管游离出一定的长度, 才能避免夹闭后滑脱, 从而达到确实的止血效果<sup>[23,24]</sup>。自动切割闭合器是由切割闭合器和钉夹两部分组成。当闭合器夹闭切割时, 钉夹的钛钉类似订书机的工作原理, 在切割组织的同时, 被切割的组织两侧残端用钛钉闭合达到切割止血的目的。其止血迅速、确切, 但不易切割坚硬的组织(如主韧带等)。内套圈结扎是较常用的一种结扎术, 适用于较大的血管或其他方法止血无效时。高频电凝固也常应用于腹腔镜手术的止血中, 但由于操作空间受限, 面对深在组织的渗血及创面大量出血时, 往往需要



中转开腹以明确出血点。

### 3 药物止血方法

临床经验表明, 经历中等及中等以上外科手术的患者, 由于手术的创伤, 患者会出现不同程度的凝血功能障碍, 常需给予患者止血药物治疗<sup>[25]</sup>。药物止血方法可分为局部和全身性药物止血两类。

**3.1 局部药物止血** 局部止血药物分为主动性止血药物和被动性止血药物两种。主动性止血药物中较常用的是凝血酶。凝血酶是一种具有很强的专一性的丝氨酸蛋白水解酶, 在调节血小板凝集和血液凝固的止血作用中发挥了重要作用<sup>[26-29]</sup>, 其作用机制为水解血纤维蛋白原的4个Arg-Gly肽键, 产生不溶性的血纤维蛋白, 促进血管破损处的血小板凝集和血小板血栓的形成, 使血液变成凝胶而发生凝固, 但在正常的血管内却没有血小板聚集作用, 因此没有血栓形成的危险<sup>[30]</sup>。当然, 凝血酶止血作用的发挥离不开纤维蛋白原, 因凝血酶首先要与血液中的纤维蛋白原结合形成纤维蛋白凝块后才会发挥止血效果。由于凝血酶作用于凝血过程的最后阶段, 故其局部止血效应很少受机体其他凝血因子或血小板缺乏的影响。主动性局部止血材料具有起效迅速的优点, 对于广泛创面渗血, 可局部喷洒进行止血, 无需压迫填塞。但作为异物蛋白, 凝血酶也可能会诱导机体产生抗体进而诱发过敏反应。

被动性局部止血药物包括胶原、纤维素和明胶等。它们的共同作用机制是促进血小板聚集, 从而形成血栓, 其中胶原的止血效果最好<sup>[31]</sup>。胶原具有良好的生物相容性和可生物降解性, 以粉剂状、胶状、海绵状等形式广泛应用于临床止血。其作用机制主要为直接与血液接触, 促进血小板活化和聚集, 并刺激血小板释放各种凝血因子, 进而发挥止血作用。此外, 胶原还可直接通过内源性凝血途径促使机体产生凝血酶, 进而催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白发挥止血作用<sup>[32]</sup>。

**3.2 全身性药物止血** 全身性止血药物除传统的蛇毒血凝酶(巴曲亭)、氨甲苯酸、维生素K1等外, 近年来重组人活化凝血因子VII(rFVIIa)亦受到了广泛关注<sup>[33]</sup>。rFVIIa主要通过放大组织因子(TF)依赖的外源性凝血途径, 最终导致凝血酶形成纤维蛋白凝块而发挥止血作用, 其止血

机制包含FVIIa与组织因子的结合, 形成的复合物激活FIX至FIXa而FX至FXa, 触发凝血酶原向凝血酶的转化; 凝血酶激活了损伤部位的血小板和凝血因子V、VIII, 并通过纤维蛋白原向纤维蛋白的转换形成血栓从而止血。此外, 超生理剂量的rFVIIa可以不依赖TF, 在损伤部位与活化血小板磷脂膜表面结合, 从而直接激活FX, 促使凝血酶原转化成大量的凝血酶<sup>[34,35]</sup>。因此, 研究认为, rFVIIa的止血作用只局限于动静脉损伤, 促进局部凝血因子Xa、凝血酶和纤维蛋白生成增多, 起到局部止血作用, 但并不激活全身的凝血系统, 从而减少全身性广泛血栓的形成。rFVIIa亦可通过旁路效应补偿因子VIII及IX的缺乏从而减少对凝血因子X活化的影响。因此, rFVIIa有两条止血途径: 在损伤的小动脉处和TF结合启动外源性凝血途径, 以及在活化的血小板表面不依赖TF产生凝血酶途径。近年来, 关于rFVIIa在外科止血中应用的报道日益增多。Warren等<sup>[36]</sup>通过回顾性分析使用rFVIIa止血的相关报告, 发现rFVIIa可应用于产生凝血因子VIII和IX抗体的先天性或后天性血友病患者的出血中<sup>[37]</sup>。Jarosz等<sup>[38]</sup>报道表明, rFVIIa在肝移植中使用能迅速缩短PT时间而改善凝血功能。Elizalde等<sup>[39]</sup>报道, rFVIIa在心脏手术中能有帮助控制心脏手术后的出血。池闯等<sup>[40]</sup>研究发现, 在StanfordA型主动脉夹层手术止血过程中使用rFVIIa能缩短手术止血时间, 减少术后24 h创口的引流量及血浆等血制品的使用量。目前, 关于rFVIIa副作用的报道, 多为播散性血管内凝血、血栓形成和心肌梗塞, 但发生率很低, 其中血栓发生率在0.4%以下, 可能与使用的剂量密切相关。

### 4 其他止血方法

随着电外科技术的迅速发展, 低温等离子手术刀成为近年来最具发展潜力的外科器械<sup>[41]</sup>。其工作原理是电流通过高频电场, 以持续10-100 ms的循环脉冲, 在刀头前端形成等离子体薄层, 通过动态调整等离子体薄层上的电压, 使带电粒子以合适的速度(动能)撞击靶组织, 直接打断分子键, 使蛋白质等组织分解, 从而完成对组织的汽化、切割<sup>[42]</sup>。与传统的电外科器械相比, 其输出功率低、消耗能量少, 并具有手术钢刀的精度和高频电刀的止血效果, 同时克服了传统高频电刀固有的侧向热损伤<sup>[43-45]</sup>。目前, 国外已将此

**名词解释**  
损伤控制性外科(damage control surgery, DCS): 强调在初始手术中采用简单易行的方法控制损伤, 主要目标为止血、控制污染和快速关腹, 并通过术后积极复温、凝血因子替代、改善氧合等措施使患者恢复至相对稳定的状态, 为计划性再手术创造条件。

# □ 同行评价

本文作者对目前常用的腹部手术止血方法进行了罗列, 同时对该领域的一些研究进展展开了综述. 本文可帮助临床外科医生读者建立完整的知识构架, 也便于读者对感兴趣的内容进行文献追溯或进一步研究.

项技术应用于临床, 但因其高昂的价格使其在国内的应用受到限制<sup>[46]</sup>.

对于外伤性肝破裂创面的止血, 临床上也较多的应用ZT胶进行止血. 医用ZT胶主要成分是 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯, 与组织液、血液等阴离子物质接触时迅速聚合凝固, 产生强大黏力黏合伤口, 同时亦可在伤口上形成一层保护膜, 保护创面, 防止细菌入侵引起伤口感染<sup>[47,48]</sup>. 其操作简便, 向肝创面喷注ZT胶, 胶与肝创面接触后2-10 s即快速固化成胶膜黏堵血管断端, 并产生强大黏结力促使血管收缩、血液凝固, 出血停止. 但当伤口>3 cm或张力过大时不宜应用ZT胶, 否则张力过大可致伤口裂开. 值得注意的是, 由于ZT胶遇水、血液及组织液等即凝, 故使用一次性注射器较好. 应用中, 务必防止ZT胶误滴于其他组织上, 以防异位黏连, 影响治疗效果.

骶前静脉丛破裂大出血是直肠癌切除术中可能发生的严重并发症. 研究<sup>[49,50]</sup>表明, 应用图钉法处理术中骶前静脉大出血是一种简单而可靠的方法, 即用图钉2-3枚迅速钉入出血之骨孔, 以骶骨骨性结构为依托, 压迫骶前静脉丛、骶中静脉、骶椎椎体静脉, 从而达到确切止血的效果. 但因机体骨盆空间较为狭窄, 故需用持钉器方能将钉准确嵌入骶骨孔中, 操作具有一定难度, 其次因图钉长期置存体内可能发生的腐蚀和生锈所产生不利影响, 故仍有待于进一步的长期随访研究.

术中采取低温降压麻醉(体温降至32℃左右, 收缩压降至10 kPa左右)可减少机体周围组织的血容量, 从而有效减少术中的出血, 但时间不能过长, 一般以30 min左右为宜, 对有心血管疾患的患者禁用. 对于术后再出血的原因可能为术中难以彻底控制、术中遗漏的部位持续出血等, 故不论使用何种方法止血, 均应在手术结束冲洗后, 反复仔细检查止血是否彻底, 再次处理明显的出血点后, 再逐层关闭创口, 以免术后继发出血. 若发生术后再出血, 首先需决定采取再手术探查或动脉造影栓塞哪种方法止血.

## 5 结论

腹部手术中的止血对减少术中失血、保持术野清晰、防止重要组织损伤、保证手术安全以及术后创口愈合等均具有重要的临床意义.

不同的止血方法兼具利弊, 不应拘泥于一种, 应取长补短, 必要时采取联合应用的方法. 此外, 在止血的同时也必须注意纠正患者的凝血机制, 改善一般情况, 如补充凝血因子、输入新鲜血浆、血小板、rFVIIa等, 必要时配合止血药物的同时应用. 应该强调的是, 再好的止血方法也离不开外科医生精湛的手术操作, 只有具备了高超的外科技术和高度的责任心才能最大程度地减少术中出血和防治并发症的发生, 从而有效改善患者的预后.

## 6 参考文献

- 1 姚安龙, 朱维铭. 术中止血技术的进展. 中国实用外科杂志 2010; 30: 145-148
- 2 Leiba A, Bar-dayan Y, Benedek P, Binyamini O, Madgar I, Weiss Y, Martonovits G. Management of varicocele in military obligatory service: Israel Defense Forces Medical Corps policy. *Mil Med* 2001; 166: 1062-1064 [PMID: 11778405]
- 3 Wang YL, Cheng YS, Liu LZ, He ZH, Ding KH. Emergency transcatheter arterial embolization for patients with acute massive duodenal ulcer hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4765-4770 [PMID: 23002347 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4765]
- 4 张文波, 李宁, 王革非, 黎介寿. 腹腔填塞在非创伤性腹腔大出血中的应用. 中华外科杂志 2009; 47: 441-445
- 5 陈孝平, 裘法祖, 吴在德, 张志伟, 陈义发, 张必翔. 肝切除术中大出血的原因及防治. 中华外科杂志 2003; 41: 172-174
- 6 Panovski MJ, Fildishevski IV, Ognjenovic LL, Dejanova-Ilijevska VI. New Surgical Technologies Could Facilitate Surgical Hemostasis in Hemophilic Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5: 295-298 [PMID: 28698745 DOI: 10.3889/oamjms.2017.062]
- 7 Oz MC, Rondinone JF, Shargill NS. FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg* 2003; 18: 486-493 [PMID: 14992097 DOI: 10.1046/j.0886-0440.2003.00302.x]
- 8 李宁. 损伤控制性外科理念在胃肠外科的应用. 中国实用外科杂志 2013; 28: 259-261
- 9 张治平, 岑中权, 赵海生. 外伤性肝破裂61例外科治疗体会. 腹部外科 2005; 18: 122-123
- 10 刘君科, 马树君. 气囊填塞止血法治疗肝脏贯通伤1例体会. 中国医药指南 2007; 5: 304-305
- 11 林美珍. LigaSure结扎速血管闭合系统的使用和保养. 国际医药卫生导报 2007; 13: 108-109
- 12 Hammad AY, Deniwar A, Al-Qurayshi Z, Mohamed HE, Rizwan A, Kandil E. A Prospective Study Comparing the Efficacy and Surgical Outcomes of Harmonic Focus Scalpel Versus LigaSure Small Jaw in Thyroid and Parathyroid Surgery. *Surg Innov* 2016; 23: 486-489 [PMID: 27009687 DOI: 10.1177/1553350616639143]
- 13 Suida MI, Gallacher A, Mitchell DA. Use of LigaSureTM small jaw in operations on the parotid gland: a technical note. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54: 1040-1041 [PMID: 26919768 DOI: 10.1177/0007122616639143]

- 10.1016/j.bjoms.2016.01.031]
- 14 Kunde D, Welch C. Ultracision in gynaecological laparoscopic surgery. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 347-352 [PMID: 12881068 DOI: 10.1080/0144361031000119457]
- 15 Msezane LP, Katz MH, Gofrit ON, Shalhav AL, Zorn KC. Hemostatic agents and instruments in laparoscopic renal surgery. *J Endourol* 2008; 22: 403-408 [PMID: 18355135 DOI: 10.1089/end.2007.9844]
- 16 Li H, Bai Y, Yao X. Clinical application of ultracision-harmonic scalpel in parotid gland surgery. *Lin Chung Erbi Yanhou Toujing Waike Zazhi* 2013; 27: 1020-1021 [PMID: 24459933]
- 17 Saurabh S, Strobos EH, Patankar S, Zinkin L, Kassir A, Snyder M. The argon beam coagulator: a more effective and expeditious way to address presacral bleeding. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 73-76 [PMID: 23111401 DOI: 10.1007/s10151-012-0915-5]
- 18 Asensio JA, Mazzini FN, Gonzalo R, Iglesias E, Vu T. Argon beam coagulator: an effective adjunct to stapled pulmonary tractotomy to control hemorrhage in penetrating pulmonary injuries. *J Am Coll Surg* 2012; 214: e9-e12 [PMID: 22244209 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.11.016]
- 19 Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, Aoyama O, Kim H, Nagai Y, Yamaue H, Mori K. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 1985; 9: 136-143 [PMID: 3984365 DOI: 10.1007/BF01656265]
- 20 Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng* 2010; 38: 65-78 [PMID: 21175404 DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.v38.i1.60]
- 21 唐裕福, 姜晓峰, 赵宇, 林琳, 郭大伟, 梁健. 肝癌微波消融术后出血的原因和预防. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 1294-1298
- 22 陈敏华, 严昆, 戴莹, 杨薇, 步召德, 武爱文, 顾晋. 肝肿瘤经皮射频消融治疗中腹腔出血的处理—附3例临床报告. *中华外科杂志* 2004; 42: 1083-1084
- 23 胡炳德, 梁丁保, 徐林生, 李静萍. 金属钛夹在上消化道出血性疾病中的临床应用. *职业与健康* 2009; 25: 1447-1448
- 24 范光学, 孙玉娟, 宋孝辉, 毛春梅, 卞刚. 内镜下金属钛夹治疗上消化道出血疗效及安全性研究. *中华全科医学* 2015; 13: 390-392
- 25 李海平, 黄录茂, 雍成明, 杨代明. 蛇毒血凝酶在颅脑手术病人中止止血疗效观察. *中国临床药理学与治疗学* 2010; 15: 786-787
- 26 Jackson CM, Johnson TF, Hanahan DJ. Studies on bovine factor X. I. Large-sclae purification of the bovine plasma protein possessing factor X activity. *Biochemistry* 1968; 7: 4492-4505 [PMID: 5700668 DOI: 10.1021/bi00852a046]
- 27 Bajaj SP, Mann KG. Simultaneous purification of bovine prothrombin and factor X. Activation of prothrombin by trypsin-activated factor X. *J Biol Chem* 1973; 248: 7729-7741 [PMID: 4796071]
- 28 李梅基, 李昭华, 胡建成, 董先智. 用壳聚糖亲和磁性微球纯化血浆凝血酶的研究. *生物化学与生物物理进展* 2010; 37: 433-440
- 29 吕慧敏, 李长龄, 董金婵, 张翠兰, 周湘艳. 尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究. *中国实验血液学杂志* 2008; 16: 883-885
- 30 石光, 庞建新, 孔焕育, 罗超, 刘雷明, 金宏, 曹莹. 尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制. *中国新药杂志* 2010; 19: 1706-1709
- 31 Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res* 1996; 66: 100-108 [PMID: 9024819 DOI: 10.1006/jsre.1996.0379]
- 32 Zeugolis DI, Paul RG, Attenburrow G. Extruded collagen fibres for tissue-engineering applications: influence of collagen concentration and NaCl amount. *J Biomater Sci Polym Ed* 2009; 20: 219-234 [PMID: 19154671 DOI: 10.1163/156856209X404505]
- 33 陈晓红, 黄佳, 王孝荣, 赵志刚. 重组人凝血因子. *中国新药杂志* 2006; 15: 1696-1698
- 34 Mittal S, Watson HG. A critical appraisal of the use of recombinant factor VIIa in acquired bleeding conditions. *Br J Haematol* 2006; 133: 355-363 [PMID: 16643441 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06023.x]
- 35 Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem* 2003; 10: 797-811 [PMID: 12678684 DOI: 10.2174/0929867033457728]
- 36 Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, Knowlton L, Panesar S, John K, Darzi A, Athanasiou T. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 707-714 [PMID: 17258029 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.033]
- 37 刘建平, 陈涛, 陈积圣, 汪洋, 彭书凌, 李珏, 区庆嘉. 重组活化因子在普通外科手术出血并发症中的应用. *中华普通外科杂志* 2010; 25: 484-486
- 38 Jarosz K, Czupryńska M, Andrzejewska J, Wasilewicz MP, Post M, Lubikowski J, Wójcicki M, Milkiewicz P. Administration of a recombinant factor VIIa in patients undergoing liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2009; 41: 3088-3090 [PMID: 19857684 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.07.099]
- 39 Elizalde M, Slobodskoy L, Diodato M, Chang J, Chedrawy EG. Use of recombinant factor VII in cardiac surgery. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012; 7: 216-220 [PMID: 22812609 DOI: 10.2174/157489012803832874]
- 40 池闯, 何志锋, 刘瑜, 孙成超. 人重组凝血因子 a 在 Stanford A 型主动脉夹层手术止血中的应用. *中国临床药理学与治疗学* 2013; 18: 524-526
- 41 Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 520-530 [PMID: 16500257 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.017]
- 42 Loh SA, Carlson GA, Chang EI, Huang E, Palanker D, Gurtner GC. Comparative healing of surgical incisions created by the PEAK PlasmaBlade, conventional electrosurgery, and a scalpel. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 1849-1859 [PMID: 19952641 DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181bcee87]
- 43 Chang EI, Carlson GA, Vose JG, Huang EJ, Yang GP. Comparative healing of rat fascia following incision with three surgical instruments. *J Surg Res* 2011; 167: e47-e54 [PMID: 21324486 DOI: 10.1016/j.jss.2010.12.019]
- 44 Usas A, Usaite D, Gao X, Huard J, Clymer JW, Malaviya P. Use of an ultrasonic blade facilitates muscle repair after incision injury. *J Surg Res* 2011; 167: e177-e184 [PMID: 21324491 DOI: 10.1016/



- jcss.2010.12.042]
- 45 Miyamoto K, Ikehara S, Sakakita H, Ikehara Y. Low temperature plasma equipment applied on surgical hemostasis and wound healings. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 60: 25-28 [PMID: 28163378 DOI: 10.3164/jcbn.16-60]
- 46 Kypa A, Blessberger H, Saleh K, Hönig S, Kammler J, Neeser K, Steinwender C. An electrical plasma surgery tool for device replacement--retrospective evaluation of complications and economic evaluation of costs and resource use. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 28-34 [PMID: 25154425 DOI: 10.1111/pace.12488]
- 47 杨德新, 颜登高. ZT胶用于外伤性肝破裂创面止血的体会. *临床外科杂志* 2000; 8: 124-125
- 48 Warren YE, Kirks RC, Thurman JB, Vrochides D, Iannitti DA. Laparoscopic microwave ablation for the management of hemorrhage from ruptured hepatocellular carcinoma. *Hippokratia* 2016; 20: 169-171 [PMID: 28416917]
- 49 朱岭, 龚少敏, 彭开勤, 张应天. 直肠癌术中骶前静脉出血原因分析和图钉法止血治疗. *腹部外科* 2003; 16: 227-228
- 50 曹增, 王卫, 高建林, 张永忠, 刘云峰. 7例直肠癌术中骶前静脉出血的处理. *内蒙古医学杂志* 1995; 1: 28-28

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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: <https://www.baishideng.com>

《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)

# 个体化肠内营养支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响

赵存芳, 刘会香

赵存芳, 刘会香, 宁夏医科大学总医院口腔颌面外科 宁夏回族自治区银川市 750004

赵存芳, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤、外伤后缺损局部皮瓣修复后的护理。

作者贡献分布: 课题设计与论文撰写由赵存芳完成; 课题研究  
与数据分析由赵存芳负责, 刘会香参与完成; 实验试剂由刘会  
香提供。

通讯作者: 赵存芳, 副主任医师, 750004, 宁夏回族自治区银  
川市兴庆区胜利南街804号, 宁夏医科大学总医院口腔颌面外  
科. bc076530@163.com  
电话: 0951-4091488

收稿日期: 2017-09-27

修回日期: 2017-10-20

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-11-18

## Effect of individualized enteral nutrition support on postoperative recovery in patients after oral and maxillofacial surgery

Cun-Fang Zhao, Hui-Xiang Liu

Cun-Fang Zhao, Hui-Xiang Liu, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Cun-Fang Zhao, Associate Chief Physician, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. bc076530@163.com

Received: 2017-09-27

Revised: 2017-10-20

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-11-18

## Abstract

### AIM

To observe the effect of individualized enteral nutrition support on postoperative recovery in patients after oral and maxillofacial surgery.

### METHODS

A total of 127 patients after oral and maxillofacial surgery were randomly divided into an observation group (64 cases) and a control group (63 cases). The control group was given conventional enteral nutrition support, while the observation group was given individualized enteral nutrition support. The nutritional status, serum electrolyte levels, and quality of life score on preoperative 2 d and 10 d were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment was also recorded.

### RESULTS

At 10 d after surgery, the nutrition status and serum electrolyte levels were significantly lower than those before surgery in both groups ( $P < 0.05$ ), but the above indexes in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The quality of life scores after surgery were significantly higher than those before surgery ( $P < 0.05$ ), and the score in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Individualized enteral nutrition support can improve the postoperative nutritional status

### 背景资料

口腔颌面外科患者术后无法正常进食, 需采用鼻饲法进行肠内营养 (enteral nutrition, EN) 支持, 但由于传统EN方案组成单一、用量不精确, 难以满足患者的个体化动态需求。因此, 探究合理、有效的口腔颌面外科术后EN方案, 是临床研究的重点。

### 同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科

## 研究前沿

口腔颌面外科患者手术后, 需要根据个体差异调整EN治疗方案, 提高患者术后的营养状况和生活质量, 维持电解质平衡, 减少不良反应的发生, 以促进疾病恢复。

and quality of life, maintain electrolyte balance, and reduce the occurrence of adverse reactions in patients after oral and maxillofacial surgery.

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

Key Words: Oral and maxillofacial surgery; Postoperative recovery; Individualized enteral nutrition support

Zhao CF, Liu HX. Effect of individualized enteral nutrition support on postoperative recovery in patients after oral and maxillofacial surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2873-2878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2873.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2873>

## 摘要

### 目的

观察个体化肠内营养(enteral nutrition, EN)支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响。

### 方法

将127例口腔颌面外科手术患者随机分为观察组(64例)与对照组(63例), 对照组给予常规EN支持, 观察组给予个体化EN支持. 比较两组患者术前2 d和术后10 d的营养状况、血清电解质水平及生活质量评分, 记录治疗期间不良反应的发生情况。

### 结果

术后第10天, 两组营养状况、血清电解质水平均较术前降低(均 $P<0.05$ ), 但观察组上述指标水平均显著高于对照组(均 $P<0.05$ ); 两组生活质量评分均较治疗前升高(均 $P<0.05$ ), 且观察组各项评分显著高于对照组(均 $P<0.05$ ); 两组均有不同程度的不良反应发生, 但观察组不良反应发生率显著低于对照组( $P<0.05$ )。

### 结论

根据患者实际情况, 采用日常饮食配制的个体化EN剂, 可有效提高口腔颌面外科手术患者术后营养状况和生活质量, 维持电解质平衡, 减少不良反应的发生。

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

关键词: 口腔颌面外科手术; 术后恢复; 个体化肠内营养支持

**核心提要:** 口腔颌面外科患者术后常采用鼻饲法进行肠内营养(enteral nutrition, EN)支持, 本研究所采用的个体化EN支持疗法可根据患者的个体差异对治疗方案做动态调整, 提高患者术后的营养状况和生活质量, 维持电解质平衡, 减少不良反应的发生。

赵存芳, 刘会香. 个体化肠内营养支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2873-2878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2873.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2873>

## 0 引言

口腔颌面外科是以手术治疗为主, 研究口腔器官(舌、牙槽骨、牙、腭、咽等)、颌面诸骨(下颌骨、上颌骨、颧骨等)、颞下颌关节、涎腺、面部软组织以及颈部相关疾病的一门学科<sup>[1,2]</sup>. 口腔颌面外科患者在做完手术后, 若继续经口腔进食, 易造成创口局部感染, 影响疾病恢复<sup>[3,4]</sup>. 同时, 无法正常进食、手术创伤刺激等原因, 易使患者体内电解质补充不足而丢失过多, 造成电解质紊乱, 出现低血钠、低血氯、低血钾等症状, 严重影响患者术后恢复, 甚至造成死亡<sup>[5,6]</sup>. 因此, 在临床中常采用鼻饲的方法进行肠内营养(enteral nutrition, EN)支持治疗<sup>[7]</sup>. 然而, 由于传统EN方案组成单一、用量不精确, 难以满足患者的个体化动态需求<sup>[8]</sup>. 因此, 探究合理、有效的口腔颌面外科术后EN方案, 是临床研究的重点. 本研究观察了个体化EN支持对口腔颌面外科手术患者术后恢复的影响, 现将结果报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-12/2017-04宁夏医科大学总医院收治的127例口腔颌面外科手术患者, 均符合《口腔颌面外科学》<sup>[9]</sup>相关诊断标准; 年龄23-63岁; 患者同意接受手术及术后EN支持治疗, 并签署知情同意书; 术前体质量指数(body mass index, BMI) $>18$ , 血浆白蛋白 $>36$  g/L, 营养筛查NRS2002得分 $<3$ 分. 排除体质虚弱, 不能耐受手术及相关治疗者; 合并严重心脑血管疾病、糖尿病、感染、血液系统疾病等其他全身性严重疾病者; 合并其他严重消化系统疾病(如食管下段静脉曲张、食道梗阻、胃底静脉曲张等), 不能放置鼻饲管者; 凝血功能异常、肝肾功能

## 相关报道

在有关口腔颌面外科患者术后EN支持治疗的相关文献中, 有学者提出应该根据患者的性别、年龄、体质量、体质等差异, 进行个体化的治疗方案, 这种方案既能满足患者的实际需求, 促进术后恢复, 还能减少不必要的浪费, 节约医疗资源。



表 1 两组一般资料对比

分组	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	疾病类型		
		男	女			颌面部外伤	先天性发育不良	颌面部肿瘤
观察组	64	31	33	34.42 ± 9.25	21.32 ± 2.27	27	11	26
对照组	63	33	30	35.67 ± 9.01	21.87 ± 1.93	25	13	25
$\chi^2/t$ 值		0.197		0.856	0.616	0.716		
P值		0.104		0.373	0.543	0.742		

BMI: 体质质量指数。

不全者。将127例口腔颌面外科手术患者随机分为观察组(64例)与对照组(63例), 两组性别、年龄、体质质量、疾病类型比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

## 1.2 方法

1.2.1 EN支持: 两组患者均放置十二指肠硅胶导管, 使用恒温器维持营养剂温度, 输注速度为150-180 mL/h。

1.2.2 分组与治疗: 观察组: 根据患者的年龄、性别、病情、BMI等情况计算每日所需营养物的种类和数量, 同时根据患者的恢复情况随时对营养剂进行调整。所有患者从术后第1天开始鼻饲本院自制的个体化EN剂, 连续使用8-9 d。拔除鼻饲管后, 逐渐改为经口进食。女性以55 kg为标准, 热量设定为129.58 kJ(31 kcal)/kg, 总热量设定为7126.9 kJ(1705 kcal)/d。脂肪、糖类和蛋白质按照15%、60%和25%的比例进行分配, 营养物包括蔬菜500 g、谷物240 g、豆类20 g、水果200 g、奶类140 g、蛋类50 g、油脂类30 g、肉类150 g、食盐4.5 g、水2000 mL, 分5-6次给予; 男性以70 kg为标准, 热量设定为129.58 kJ(31 kcal)/kg, 总热量为9070.6 kJ(2170 kcal)/d。脂肪、糖类和蛋白质按照15%、60%和25%的比例进行分配, 营养物包括蔬菜500 g、谷物315 g、豆类20 g、水果200 g、奶类300 g、蛋类50 g、油脂类30 g、肉类150 g、食盐4.5 g、水2000 mL, 分5-6次给予。个体化EN剂均由本院营养食堂购买、制备, 固体类食物用组织捣碎机捣碎成糊状。初次鼻饲之前, 先向胃管中注射150 mL生理盐水, 之后进行抽吸, 清除流入胃内的血液, 防止患者出现恶心呕吐等不适症状。首次鼻饲个体化EN剂160-180 mL, 若患者未出现不适症状, 可逐渐增加至240 mL, 5-6次/d。手术后第1天予以总量的2/3, 第2天给予全量营养剂, 维持8-9 d。若患者创口愈合良好, 胃肠功能基本恢复, 可拔除鼻

饲管, 改为经口进食, 以流质或半流质食物为主。伴有糖尿病、痛风、高脂血症、肾功能不全等合并症的患者, 还需检测相关指标, 结合患者的实际病情, 参考《临床肠内及肠外营养操作指南》, 对营养剂的组成、用量作相应调整。如糖尿病患者应注意避免给予热量不足或过多, 将血糖控制在接近正常水平。对照组: 给予EN混悬液(纽迪希亚制药有限公司, 国药准字H20010284)4瓶(1 kcal×500 mL/瓶)/d, 患者鼻饲营养液的开始时间、频率和护理等方面与观察组相同。

1.2.3 观察指标: (1)营养状况与血清电解质水平。患者分别于术前2 d和术后10 d清晨抽取空腹静脉血5 mL, 送至医院检验科进行血清总蛋白、血红蛋白及电解质的测定; 测量患者身高体质质量, 计算BMI; 分别于术前2 d和术后第10天收集患者24 h排出的尿液, 测定肌酐(creatinine, Cr)排出量, 计算Cr/身高指数(creatinine height index, CHI)。CHI = 24 h尿Cr排出量/对应身高的理想24 h尿Cr排出量(本项指标由标准量表查得)。Cr/身高指数与体内骨骼肌量相关, 可用于判断体内骨骼肌分解程度, 由此了解营养状况; (2)生活质量评分。分别于术前2 d和术后10 d, 根据健康状况调查表<sup>[10]</sup>对患者的生活质量进行评分, 包括总体健康、躯体疼痛、生理功能、生理职能、情感职能、精神健康、社会功能等项目, 满分为100分, 患者评分越高, 则生活质量越好; (3)不良反应发生情况。记录两组患者的不良反应发生情况。

统计学处理 数据采用SPSS17.0软件进行统计学处理。计量资料以mean±SD表示, 采用t检验; 计数资料以百分率表示, 采用 $\chi^2$ 检验。均以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 两组患者手术前后营养状况比较 两组患者

#### 创新盘点

本研究自行配制的个体化EN剂, 主要成分为日常食物, 符合患者平时的饮食习惯和饮食结构, 营养成分充足而均衡, 既利于患者各项营养物质和电解质的补充, 也有利于减少不良反应的发生。同时根据患者的恢复情况对营养物的组成、用量、浓度作适当调整, 较好地满足了患者的实际需求。

**应用要点**  
本研究旨在探究口腔颌面外科患者术后EN治疗的合理方案,以提高患者术后的营养状况和生活质量,维持电解质平衡,减少不良反应的发生,促进疾病恢复。

表 2 两组患者手术前后营养状况比较

分组	n	总蛋白(g/L)			血红蛋白(g/L)			肌酐/身高指数			BMI(kg/m <sup>2</sup> )		
		手术前	手术后	t值	P值	手术前	手术后	t值	P值	手术前	手术后	t值	P值
观察组	64	57.31 ± 14.06	54.73 ± 14.13	3.924	0.004	134.46 ± 33.41	125.84 ± 23.46	5.213	0.001	57.13 ± 7.87	56.73 ± 5.43	4.216	0.004
对照组	63	56.97 ± 14.32	50.02 ± 14.71	4.112	0.003	135.20 ± 32.75	116.47 ± 24.22	4.254	0.003	57.33 ± 8.29	50.42 ± 5.54	5.053	0.001
t值		0.354	3.568			0.786	5.420			0.533	5.998		
P值		0.793	0.004			0.307	0.001			0.526	0.000		

BMI: 体质质量指数.

表 3 两组患者手术前后血清电解质水平比较(mean ± SD, mmol/L)

分组	n	Na <sup>+</sup>				K <sup>+</sup>				Cl <sup>-</sup>			
		手术前	手术后	t值	P值	手术前	手术后	t值	P值	手术前	手术后	t值	P值
观察组	64	142.25 ± 1.27	138.06 ± 2.63	3.512	0.004	4.11 ± 0.25	3.94 ± 0.23	5.381	0.001	104.24 ± 2.50	101.34 ± 2.31	4.412	0.003
对照组	63	142.63 ± 1.63	135.93 ± 2.71	4.115	0.003	4.15 ± 0.26	3.67 ± 0.21	5.147	0.001	104.53 ± 2.61	97.31 ± 2.53	3.640	0.004
t值		0.594	4.642			0.352	4.524			0.176	4.213		
P值		0.473	0.002			0.738	0.002			0.851	0.003		

术前营养状况比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 术后第10天, 两组患者营养状况均较术前降低( $P<0.05$ ), 但观察组营养状况显著优于对照组( $P<0.05$ , 表2).

2.2 两组患者手术前后血清电解质水平比较 两组患者术前血清电解质水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗10 d后, 两组血清电解质水平均较术前降低( $P<0.05$ ), 但观察组上述指标均显著高于对照组( $P<0.05$ , 表3).

2.3 两组患者手术前后生活质量比较 两组患者手术前生活质量比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗10 d后 两组总体健康、躯体疼痛、生理功能、情感职能、精神健康、社会功能等评分均显著升高( $P<0.05$ ), 且观察组各项评分均显著高于对照组( $P<0.05$ , 表4).

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组治疗期间均出现腹泻、腹胀、腹痛、恶心呕吐等不良反应, 但观察组各项不良反应发生率均显著低于对照组( $P<0.05$ , 表5).

表 4 两组患者手术前后生活质量比较(mean ± SD, 分)

评分项目	时间	观察组(n = 64)	对照组(n = 63)	t值	P值
生理功能	手术前	51.26 ± 3.51	51.31 ± 3.63	0.745	0.323
	手术后	60.33 ± 2.61 <sup>a</sup>	53.01 ± 3.22 <sup>a</sup>	5.710	0.000
躯体疼痛	手术前	44.31 ± 2.05	43.98 ± 2.22	0.579	0.501
	手术后	58.25 ± 2.17 <sup>a</sup>	50.33 ± 2.31 <sup>a</sup>	4.446	0.003
精神健康	手术前	45.31 ± 2.03	45.72 ± 2.52	0.624	0.411
	手术后	57.16 ± 2.71 <sup>a</sup>	49.62 ± 2.63 <sup>a</sup>	8.635	0.000
情感职能	手术前	51.73 ± 3.63	51.41 ± 3.08	0.511	0.539
	手术后	57.94 ± 3.94 <sup>a</sup>	53.06 ± 3.71 <sup>a</sup>	4.765	0.002
生理职能	手术前	52.41 ± 3.54	52.61 ± 3.77	0.523	0.535
	手术后	63.51 ± 3.16 <sup>a</sup>	54.98 ± 3.12 <sup>a</sup>	4.115	0.003
总体健康	手术前	51.43 ± 3.43	52.01 ± 3.31	0.496	0.623
	手术后	63.51 ± 3.52 <sup>a</sup>	57.61 ± 3.92 <sup>a</sup>	4.524	0.002
活力	手术前	49.15 ± 2.62	48.80 ± 2.72	0.423	0.651
	手术后	60.45 ± 3.61 <sup>a</sup>	51.49 ± 4.01 <sup>a</sup>	5.254	0.001
社会功能	手术前	52.41 ± 2.98	52.62 ± 2.54	0.533	0.553
	手术后	66.82 ± 3.23 <sup>a</sup>	56.07 ± 4.01 <sup>a</sup>	4.634	0.002

<sup>a</sup>P<0.05 vs 手术前。

表 5 两组不良反应发生情况比较 n (%)

不良反应	观察组(n = 64)	对照组(n = 63)
腹泻	1 (1.56) <sup>a</sup>	3 (4.76)
腹胀	2 (3.13) <sup>a</sup>	3 (4.76)
腹痛	3 (4.69) <sup>a</sup>	5 (7.94)
恶心呕吐	2 (3.13) <sup>a</sup>	4 (6.35)

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

### 3 讨论

口腔颌面外科手术常累及口腔解剖结构, 因此患者术后无法正常咀嚼吞咽, 而对于进行口腔修复的患者还要求制动, 限制经口进食, 这些都容易造成患者营养不良<sup>[11-13]</sup>。另外, 口腔颌面手术患者术中常造成大量体液丧失, 若补液不及时, 易造成机体电解质代谢紊乱, 影响细胞代谢和心肌功能<sup>[14,15]</sup>。血钠浓度降低可引起嗜睡、头痛、谵妄、神智错乱等精神神经症状, 低血钾对心、中枢神经系统、肾、肌肉等均有不同程度的损害<sup>[16-18]</sup>。口腔颌面外科手术患者术后营养不良和电解质功能紊乱, 可延长创口愈合时间, 降低机体免疫力, 诱发各种并发症, 影响术后恢复, 甚至引起内环境代谢衰竭, 造成患者死亡<sup>[19-21]</sup>。因此, 术后积极采用EN支持, 是临床治疗的重点。相关研究<sup>[22-24]</sup>证实, 及时采取EN支持治疗可为患者提供必需的糖

类、脂肪、蛋白质等营养成分, 调节机体免疫系统功能, 减轻术后机体应激反应, 维持胃肠道生理功能的稳定, 从而促进疾病恢复, 提高患者的生存率和生活质量。然而, 由于传统EN方案成分单一、用量不精确, 难以满足患者的个体化动态需求, 易造成患者术后营养不良和电解质紊乱<sup>[25,26]</sup>。同时, 由于传统EN液改变了患者平时的饮食结构和形式, 易造成腹胀、腹泻、腹痛、恶心呕吐等不良反应<sup>[27-29]</sup>。宁夏医科大学总医院自行配制的个体化EN剂, 主要成分为日常食物, 符合患者平时的饮食习惯和饮食结构, 营养成分充足而均衡, 既利于患者各项营养物质和电解质的补充, 也有利于减少不良反应的发生。同时根据患者的恢复情况对营养物的组成、用量、浓度作适当调整, 较好地满足了患者的实际需求。

本研究结果显示, 观察组术后第10天营养状况、血清电解质水平、生活质量评分均显著高于对照组, 不良反应发生率显著低于对照组。提示个体化EN支持治疗可有效提高口腔颌面外科手术患者术后的营养状况和生活质量, 维持电解质平衡, 减少不良反应的发生, 值得临床应用。

### 4 参考文献

- 黄秀玲, 张益. 国际口腔颌面创伤外科发展史. 中国口腔颌面外科杂志 2017; 15: 180-184

#### 名词解释

个体化肠内营养支持: 根据患者性别、年龄、体质、体质等差异, 制定不同的EN方案, 以满足不同患者的个体化动态需求。



□ 同行评价

本研究对于个体化EN治疗方案的探索, 利于口腔颌面外科患者术后恢复, 具有较高的临床实用价值, 但关于反映营养状况的其他客观指标, 还需深入研究。

- 2 钟广军. 口腔颌面外科手术术后感染相关因素研究. 中外医学研究 2015; 13: 101-102
- 3 Zhao J, Dong JN, Gong JF, Wang HG, Li Y, Zhang L, Zuo LG, Feng Y, Gu LL, Li N, Li JS, Zhu WM. Impact of enteral nutrition on energy metabolism in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1299-1304 [PMID: 25632205 DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2867]
- 4 Ma L, Luo GY, Ren YF, Qiu B, Yang H, Xie CX, Liu SR, Liu SL, Chen ZL, Li Q, Fu JH, Liu MZ, Hu YH, Ye WF, Liu H. Concurrent chemoradiotherapy combined with enteral nutrition support: a radical treatment strategy for esophageal squamous cell carcinoma patients with malignant fistulae. *Chin J Cancer* 2017; 36: 8 [PMID: 28077159 DOI: 10.1186/s40880-016-0171-6]
- 5 杨晓瑜. 预防性护理干预对减少腮腺肿瘤术后并发症的作用. 中西医结合护理(中英文) 2017; 3: 102-104
- 6 曹素杰. 腮腺肿瘤切除术后并发症的临床分析. 现代肿瘤医学 2017; 25: 206-209
- 7 牟洪香. 肠内、肠外营养支持方案对结直肠癌患者术后营养指标及应激反应的影响. 黑龙江医药科学 2017; 40: 6-7
- 8 赵英男. 食管癌患者术后营养不良状况与认知行为依从干预分析. 临床与病理杂志 2017; 37: 779-783
- 9 张志愿, 俞光岩. 口腔颌面外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 280-293
- 10 宋志芳, 韩兆杰, 林琳, 车国卫. SF-36量表评价胸外科住院患者生活质量的信度和效度. 中国胸心血管外科临床杂志 2014; 21: 164-167
- 11 孙彩霞, 杨徐静, 张长怡. 喉癌术后患者营养风险与并发症的关系及营养支持情况分析. 中华全科医学 2015; 13: 304-308
- 12 何伟, 陈欢, 陈卫民. 口腔颌面外科手术术后感染的病原菌分布及感染因素分析. 口腔颌面外科杂志 2015; 25: 44-46
- 13 彭小莉. 口腔颌面外科手术术后并发症的预防与干预分析. 中国保健营养 2017; 27: 115-115
- 14 梁云峰. 热疗在口腔颌面外科患者康复(伤口恢复)影响效果分析. 双足与保健 2017; 26: 21-22
- 15 程晓莉. 口腔颌面外科手术术后患者切口感染的常见原因及处理对策. 全科口腔医学电子杂志 2017; 4: 46-47
- 16 陈美贤, 叶西就, 陆福鼎, 杨涛. 手术期间电解质紊乱的关联性分析. 岭南现代临床外科 2015; 15: 297-299
- 17 蔡昱, 徐杰. 宫腔镜术后患者血糖、电解质及生命体征的变化研究. 中国性科学 2015; 24: 16-18
- 18 瞿沁媛. 浅谈口腔颌面外科门诊手术的护理. 全科口腔医学杂志 2016; 3: 96-97
- 19 修雪莲. 个性化护理干预对口腔颌面外科手术患者的影响. 中国医药科学 2017; 7: 181-184
- 20 刘东玲, 李秀娥, 赵佛容. 口腔颌面外科术后口腔的清洁维护. 国际口腔医学杂志 2016; 43: 624-631
- 21 宋小顺. 探究口腔颌面外科术后感染影响因素及病原菌分布. 中国医药导刊 2016; 18: 1239-1240
- 22 张琳, 郭宏梅, 李秀娥, 徐春燕, 高春丽, 严谨, 佟昕, 李培君, 魏莉, 路潜. 自制匀浆膳对口腔颌面部恶性肿瘤病人术后电解质水平的影响. 肠外与肠内营养 2014; 21: 91-97
- 23 胡望林, 胡陈. 个体化肠内营养支持治疗老年脑出血患者的疗效观察. 现代医院 2017; 17: 406-408
- 24 陈虹, 张余柳. 胃癌患者外科治疗术后早期肠内营养支持的临床疗效与护理. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3475-3478
- 25 朱佳莲, 叶向红. 手术后病人早期肠内营养并发腹泻的相关因素分析及护理. 肠外与肠内营养 2015; 22: 254-256
- 26 施咏梅. 炎症性肠病的营养支持治疗与饮食管理. 内科理论与实践 2017; 12: 171-175
- 27 梁静华. 中药肠内营养剂干预代谢综合征的临床观察. 天津中医药编辑部 2017; 34: 439-442
- 28 刘博. 免疫型肠内营养治疗高脂血症急性胰腺炎的临床研究. 医学研究杂志 2017; 46: 75-78
- 29 余慕雪. 早产极低出生体重儿早期生长与肠外肠内营养关系研究分析. 中国儿童保健杂志 2017; 25: 759-762

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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。

# 慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林 君

蒋福明, 程书权, 黄成军, 杨景毅, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

李秀芬, 郑州澍青医学高等专科学校 河南省郑州市 450064

曹亚昭, 林君, 桂林医学院研究生学院 广西壮族自治区桂林市 541004

蒋福明, 副主任医师, 主要从事传染性疾病的临床诊断与治疗的研究。

基金项目: 桂林市科技局立项课题, No. 20140120-9-2.

作者贡献分布: 蒋福明、李秀芬及程书权对此文所作贡献均等; 此课题由蒋福明、程书权及黄成军设计; 研究过程由蒋福明、李秀芬、程书权、黄成军、曹亚昭及杨景毅操作完成; 数据分析由黄成军、曹亚昭及林君完成; 本论文写作由蒋福明、程书权及曹亚昭完成。

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科. [csq126@sina.com](mailto:csq126@sina.com)  
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2017-09-18

修回日期: 2017-10-17

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-11-18

## Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B

Fu-Ming Jiang, Xiu-Fen Li, Shu-Quan Cheng, Ya-Zhao Cao, Cheng-Jun Huang, Jing-Yi Yang, Jun Lin

Fu-Ming Jiang, Shu-Quan Cheng, Cheng-Jun Huang, Jing-Yi Yang, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiu-Fen Li, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China

Ya-Zhao Cao, Jun Lin, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No. 20140120-9-2.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyuan Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. [csq126@sina.com](mailto:csq126@sina.com)

Received: 2017-09-18

Revised: 2017-10-17

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-11-18

## Abstract

### AIM

To investigate the correlation of the expression of Toll-like receptors 3 and 4 (TLR3, TLR4) with liver inflammation and liver fibrosis degree in the liver tissue of patients with chronic hepatitis B (CHB).

### METHODS

One hundred and fifty-six CHB liver tissues obtained by liver biopsy were subjected to immunohistochemical staining for TLR3 and TLR4. Ten normal liver tissues served as controls. Then, immunohistochemical staining was quantified, and its correlation liver inflammatory activity and liver fibrosis degree was analyzed statistically.

### RESULTS

TLR3 was strongly expressed in liver tissue of patients with CHB, mainly in the cytoplasm of liver cells and occasionally in the nucleus. The expression of TLR3 in liver tissue had a significant positive correlation with inflammation

### 背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的免疫清除机制包括固有的先天免疫和获得性的后天免疫, HBV与先、后天免疫之间的内在关系往往决定着感染的结局。Toll样受体作为参与非特异性免疫的重要蛋白质分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中的桥梁作用日趋受到人们的关注。从慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者体内的TLRs改变情况入手, 探讨在HBV感染后的不同阶段不同类型的TLRs水平, 对深化CHB的发病机理、探寻新的免疫检测与调控手段、制定新的抗病毒治疗策略均具有重要意义。

### 同行评议者

丁岗强, 副主任医师, 河南省人民医院感染性疾病科; 刘正稳, 教授, 主任医师, 西安交通大学附属第一医院传染科; 阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院内科

## ■研究前沿

TLRs作为炎症感受细胞表面上的受体之一, 可启动获得性免疫和固有免疫, 激活巨噬细胞, 在炎症反应的过程中起到承上启下的作用, 而炎症因子的产生可促使更多炎症细胞募集, 活性增强, 从而启动瀑布式炎症级联反应。在某种程度上CHB炎症程度越重, TLRs表达程度越高, 因此, CHB的抗炎治疗在临床治疗中起重要作用。但调节或干扰TLR3、TLR4的信号转导途径, 是否有望成为较为有效的病毒性肝炎的免疫治疗方法? TLRs将来是否能成为新的免疫调节治疗途径或疾病发展的检测及预后指标? 尚需进一步深入研究。

grade ( $r_s = 0.528, P < 0.01$ ), and there was a significant linear relationship between them ( $\chi^2 = 16.679, P < 0.01$ ). The expression of TLR3 was also correlated with liver fibrosis degree ( $r_s = 0.510, P < 0.01$ ), and there was a significant linear relationship between them ( $\chi^2 = 16.654, P < 0.01$ ). TLR4 was obviously expressed in liver cells, mainly in the cytoplasm and occasionally on cell membrane. The expression of TLR4 had a significant positive correlation of liver fibrosis degree ( $r_s = 0.354, P < 0.01$ ), and there was a significant linear relationship between them ( $\chi^2 = 10.124, P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

High expression of TLR3 and TLR4 is positively correlated with liver inflammation and liver fibrosis degree in CHB patients, suggesting that they might participate in the pathogenesis of CHB.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Toll-like receptors; Liver inflammation; Fibrosis

Jiang FM, Li XF, Cheng SQ, Cao YZ, Huang CJ, Yang JY, Lin J. Clinical significance of expression of TLR3 and TLR4 in liver tissue of patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2879-2887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2879>

## 摘要

## 目的

探讨慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织Toll样受体3、4(toll-like receptor 3、4, TLR3、TLR4)的表达变化与肝脏炎症活动度、肝脏纤维化程度的相关性及其临床意义。

## 方法

CHB患者156例通过一秒钟快速穿刺肝活检, 所得肝组织分别进行免疫组织化学TLR3、TLR4染色, 10例趋于正常的肝组织作为对照组, 之后对TLRs免疫组化结果做出判断, 得出TLR3、TLR4与各自的肝脏炎症活动度、肝纤维化程度的相关性。应用SPSS18.0版统计软件处理数据。

## 结果

TLR3在CHB患者肝组织中有较强的表达, 在细胞水平主要表达于肝细胞胞浆, 少部分

表达于细胞核, 为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 细胞膜无染色, 其表达强度与肝组织炎症活动程度分级(G)有显著的正相关( $r_s = 0.528, P < 0.01$ )和线性关系( $\chi^2 = 16.679, P < 0.01$ ); TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关( $r_s = 0.510, P < 0.01$ )和线性关系( $\chi^2 = 16.654, P < 0.01$ )。TLR4在肝细胞内表达明显, 主要定位于肝细胞胞浆, 少部分为肝细胞膜表达, 细胞核内未见表达。TLR4表达强度与G分级有显著的正相关( $r_s = 0.414, P < 0.01$ )和线性关系( $\chi^2 = 11.593, P < 0.01$ ), TLR4表达强度与S分级有显著的正相关( $r_s = 0.354, P < 0.01$ )和线性关系( $\chi^2 = 10.124, P < 0.05$ )。对照组肝细胞均未见TLR3、TLR4的阳性表达。

## 结论

肝细胞中TLR3、TLR4的高表达可能参与了CHB的某些发病机制, 与慢性乙型肝炎患者的肝组织炎症活动、纤维化程度正相关。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; Toll样受体; 肝脏炎症; 纤维化

**核心提要:** Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织中有较强的表达, 在细胞水平主要表达于肝细胞胞浆, 少部分表达于细胞核, 为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 其表达强度与肝组织炎症活动程度分级(G)和肝组织纤维化程度分级(S)有显著的相关性; TLR4在肝细胞内表达明显, 主要定位于肝细胞胞浆, 少部分为肝细胞膜表达, 其表达强度与G分级和S分级有显著的相关性。肝细胞中TLR3、TLR4的高表达可能参与了CHB的某些发病机制, 与CHB患者的肝组织炎症活动、纤维化程度相关。

蒋福明, 李秀芬, 程书权, 曹亚昭, 黄成军, 杨景毅, 林君. 慢性乙型肝炎患者肝组织Toll样受体3、4表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2879-2887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2879>

## 0 引言

我国属于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区, 一般人群的乙型肝炎表面抗原阳性率迄今仍达7%以上。HBV感染不仅可导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 且



可进展为肝硬化与肝细胞癌, 严重影响人类健康、生活与生存质量. 迄今问世的所有药物均不能清除肝细胞核中的共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA), 这是HBV病毒持续感染和CHB停药复发的主要原因之一<sup>[1]</sup>. 就目前的诊疗现状, 亦无满意的治疗方法能够自体内彻底清除HBV或避免HBV变异出现耐药, 亦不能完全消除乙型肝炎慢性化及乙型肝炎相关肝癌发生的风险. 而从CHB患者紊乱的免疫调控入手, 采用免疫调节的手段制定新的抗病毒治疗策略正成为CHB治疗研究的热点领域. 目前已知, HBV的清除应答包括强效的先天免疫和后天获得性的细胞应答, HBV与先、后天免疫之间的内在关系往往决定着感染的结局<sup>[2,3]</sup>. Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫的重要蛋白分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中有桥梁作用<sup>[4]</sup>. 迄今, 已在哺乳动物中发现了11种TLRs, 称为TLRs家族, 分别被命名为TLR1-11. 其中TLR2, 3, 4, 7, 8, 9具有病毒识别作用, 它们如同天然免疫的“眼睛”监视与识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 发挥着重要的抗病毒作用<sup>[5]</sup>, 甚至与HBV相关性的肝细胞癌的发生与控制有密切关系<sup>[6]</sup>. 目前已知, 在CHB患者体内, TLRs与其相应的配体结合, 诱导特异性靶细胞基因的表达以及调节Th1/Th2反应平衡而参与抑制HBV复制介导肝损伤与损伤后的修复<sup>[7]</sup>, 其中TLR3, 4发挥着及其重要的作用<sup>[8]</sup>. 但TLR3, 4与CHB的肝脏炎症活动度及纤维化程度的关系尚未十分明了, 本文拟就此问题加以探讨.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本组共收集广西壮族自治区桂林市第三人民医院肝病科自2013-01/2017-06行肝脏活组织检查的未应用过抗HBV药物的CHB患者共156例, 所有患者诊断均符合2010年中华医学会感染病学分会、肝病学会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准. 对照组为10例取自无嗜肝病毒感染的肝血管瘤周边(大致正常)肝组织. 排除标准: (1)近期使用过干扰素、胸腺肽、糖皮质激素等影响免疫功能药物的患者; (2)重叠或混合感染甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HDV、HEV者; (3)合并

脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损害及肝硬化, 原发性肝癌者; (4)合并糖尿病、心脑血管及免疫等系统疾病者. 156例CHB患者年龄26岁-63岁, 平均年龄37岁, 其中男性92例, 女性64例; 10例对照组年龄24岁-64岁, 平均年龄32岁, 其中男性6例, 女性4例.

## 1.2 方法

**1.2.1 肝组织切片的制备:** 所有CHB患者均采用一秒钟快速肝穿刺活检术获取肝脏病理标本, 所得标本通过梯度酒精脱水、二甲苯脱水、浸蜡、包埋、切片机连续切片(切片厚5  $\mu$ m)、常规脱蜡等步骤预处理后进行保存. 10例作为对照的非CHB患者标本制备方法同上.

**1.2.2 肝病病理结果评定:** 由高年资病理医师在未知患者疾病状态的情况下对炎症活动、纤维化程度等进行分级和分期诊断. 每一份病理标本均经2位医师复核, 其标准严格参照2000年《病毒性肝炎防治方案》实施. 其中炎症程度分为G 0-4, 纤维化程度分为S 0-4各5级.

**1.2.3 肝脏组织免疫组化实验及结果判断:** 所有肝组织标本分别进行免疫组织化学TLR3、TLR4染色, 一抗为兔源性的TLR3、TLR4(购自Bioss公司), 二抗为快捷型酶标羊抗兔免疫球蛋白G聚合物, 具体操作步骤参照试剂盒的要求进行. 以缓冲液代替一抗设立阴性对照.

**TLRs免疫组化结果判断:** 由研究者及1名病理科医师采用人工双盲法分别阅片评分. 阳性着色呈棕色细颗粒状. 凡细胞质或细胞核不着色为0分、浅棕色为1分、棕色为2分、深棕色为3分; 在高倍镜下随机计数5个视野, 计算阳性细胞所占百分比, 阳性细胞占有细胞的比例: 1%-10%为0分, 11%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, 76%-100%为4分. 根据上述2项指标的两积分相乘分为4级: 0分为阴性(-)、1-4分为弱阳性(+)、5-8分为中等阳性(++)、9-12分为强阳性(+++). 阴性对照以缓冲液PBS替代一抗.

**统计学处理** 应用SPSS18.0版统计软件处理数据. 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组计量资料间比较采用 $t$ 检验, 多组计量资料组间比较采用单因素方差分析进行差异的显著性检验; 两组等级资料之间的比较采用秩和检验, 多组等级资料组间比较采用Kruskal-Wallis检验; 相关分析采用Spearman、Pearson或Kendall's tau- $b$ 相关分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,  $P < 0.01$

## □ 相关报道

目前TLRs的激动剂与拮抗剂研究均为研究热点, 如文献报道较多的TLR3激动剂双链病毒RNA(dsRNA)和dsRNA的合成衍生物. 前者为一种强效激活天然免疫的优势活化剂, 后者为人工合成的病毒dsRNA类似物, 能够模拟病毒感染后所形成的dsRNA分子. 目前临床使用的TLR3靶点激动剂多为后者或后者的修饰后的改良药物, 如聚肌胞(polyI:C)、PolyI:C12U、Hiltonol等. 当TLR3被这些激动剂激活后, 通过胞内信号转导通路级联激活NF- $\kappa$ B, 启动核内炎症相关基因的表达, 产生白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等一系列细胞因子, 诱发炎症和抗病毒反应, 发挥早期天然免疫效应.

### 创新点

既往有关TLRs在HBV感染方面的研究多限于动物肝脏标本或人体外周血单个核白细胞, 研究报告亦限于TLRs各参数之间的简单变化与增减情况, 罕有通过CHB患者肝活检取样做大样本肝细胞TLRs免疫组化染色及其与病理状况的对比分析。本组通过观察肝脏组织不同部位TLR3、TLR4染色情况, 对比TLR3、TLR4与肝脏炎症程度、纤维化程度的相关性, 进而推测TLR3、TLR4是否参与到CHB的免疫调控病理生理过程, 阻断TLR3、TLR4信号传导系统对控制CHB疾病的进展是否有利等。

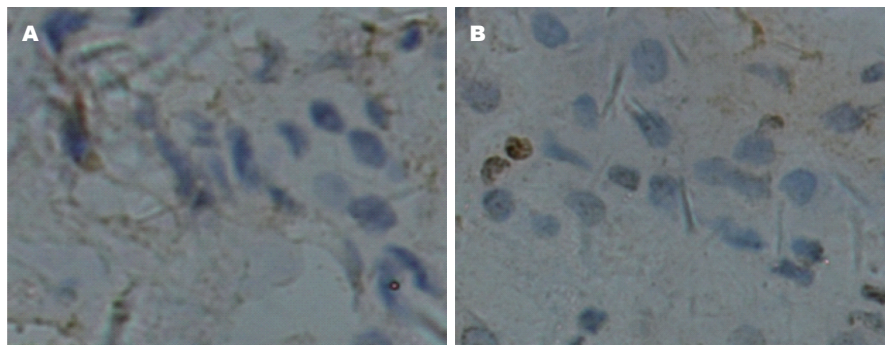


图1 TLR3、4免疫组化染色。A: 染色TLR3表达(-)对照组肝血管瘤旁肝细胞组织免疫组化; B: 染色TLR4表达(-)对照组肝血管瘤旁肝细胞组织免疫组化。

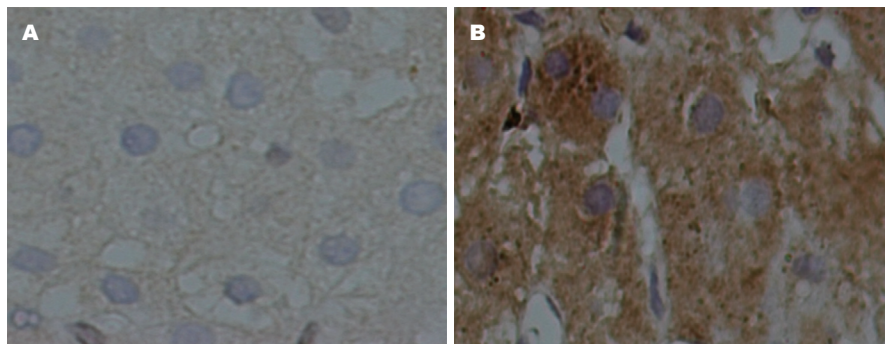


图2 慢性乙型肝炎患者肝组织G0、G3免疫组化表达结果。A: TLR3在肝细胞中表达分级(-)(SABC法,  $\times 400$ ); B: TLR3在肝细胞中表达分级(+++), 肝细胞浆表达丰富, 肝细胞核表达少量(SABC法,  $\times 400$ )。

为差异有显著性意义。

## 2 结果

2.1 10例取自肝血管瘤周边肝组织对照组 TLR3、4染色 由下图1可见, 健康肝细胞组织免疫组化染色TLR3、4均为(-)表达。

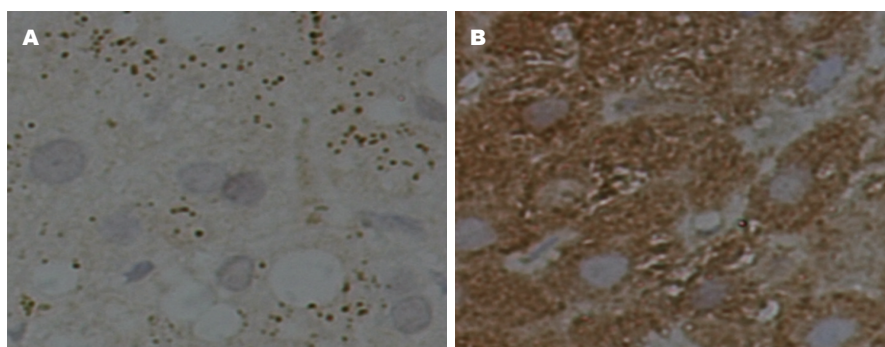
2.2 不同炎症程度(G0-G4)与TLR3表达情况 不同炎症程度与TLR3表达情况如下表1和2所示。由表1可见, 经Kruskal Wallis检验显示, G0-G3四组之间TLR3表达强度差异有显著的统计学意义( $H = 22.833, P < 0.01$ ); 经扩展的 $t$ 检验两两比较显示(见表2), G0与G1比较、G0与G2比较、G1与G2比较、G1与G3比较、G2与G3比较, 差异有显著的统计学意义( $P < 0.01$ ); G0与G3比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), Spearman秩相关性分析显示TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的正相关性( $r_s = 0.528, P < 0.01$ ); 线性趋势检验显示TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的线性关系( $\chi^2 = 16.679, P < 0.01$ ), TLR3表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图2A显示, G0期肝组织免疫组化

染色, TLR3表达分级(-); 图2B显示, G3期肝组织免疫组化染色, TLR3在肝细胞中表达分级(+++)。

2.3 不同肝纤维化程度(S0-S4)与TLR3表达情况 不同肝纤维化程度与TLR3表达情况如下表3, 图3所示。由表3可见, 经Kruskal Wallis检验显示, S0~S4四组之间TLR3表达强度差异无统计学意义( $H = 6.000, P > 0.05$ ); Spearman秩相关性分析显示TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关性( $r_s = 0.510, P < 0.01$ ); 线性趋势检验显示TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的线性关系( $\chi^2 = 16.654, P < 0.01$ ), TLR3表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图3A显示, S0期肝组织免疫组化染色, TLR3表达分级(-); 图3B显示, S4期肝组织免疫组化染色, TLR3在肝细胞中表达分级(+++)。

2.4 不同炎症程度(G0-G4)与TLR4表达情况 不同炎症程度与TLR4表达情况如表4、5, 图4所示。由表4可见, 经Kruskal Wallis检验显示, G0~G3四组之间TLR4表达强度差异有统计学意义( $H = 8.351, P < 0.05$ ); 经扩展的 $t$ 检验两两





#### 应用要点

TLR3, TLR4表达强度随着肝组织炎症和纤维化程度分级的增加而增高, 提示观察二者的变化水平有助于判断CHB患者肝组织炎症与纤维化程度, 对疾病的发展、预后可能起到预测作用。

图 3 慢性乙型肝炎患者肝组织S0、S4免疫组化表达结果. A: TLR3在肝细胞中表达分级(+); B: TLR3在肝细胞中表达分级(+++), 肝细胞浆表达丰富, 细胞膜少量表达, 肝细胞核无表达. (SABC法, ×400).

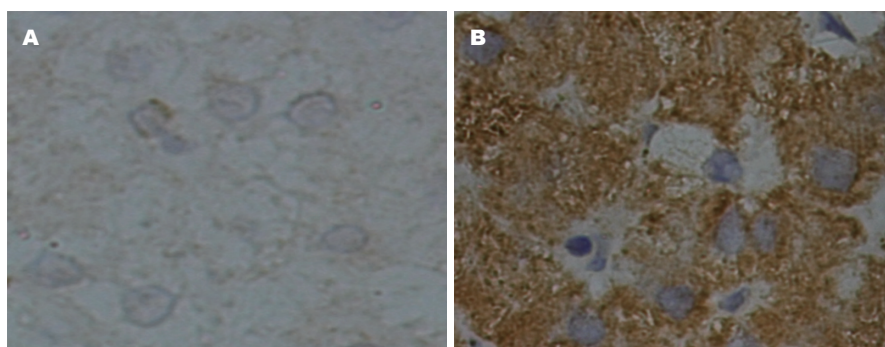


图 4 慢性乙型肝炎患者肝组织G0、G3免疫组化表达. A: TLR4在肝细胞中表达分级(-); B: 慢性乙型肝炎患者肝组织免疫组化表达结果TLR4在肝细胞中表达分级(+++). (SABC法, ×400).

表 1 不同肝组织炎症活动度分级(G)与TLR3表达评级情况  $n$  (%)

组别	$n$	TLR3表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
G0	24	6 (0.25)	6 (0.25)	12 (0.5)	0 (0)	2.04
G1	72	6 (0.08)	42 (0.58)	12 (0.17)	12 (0.17)	3.54
G2	42	0 (0)	12 (0.28)	18 (0.44)	12 (0.28)	3.04
G3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	1.38
G4	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

表 2 组间/检验结果

组别	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3	G0 vs G1	G0 vs G2	G0 vs G3
$t$ 值	3.602	4.532	5.745	-4.815	-4.690	1.483
$P$ 值	0.004	0.001	0.000	0.001	0.001	0.166

比较显示(见表5), G1与G2比较、G1与G3比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); G0与G1比较、G2与G3比较、G0与G2比较、G0与G3比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), Spearman秩相关性分析显示TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的正相关性( $r_s = 0.414, P < 0.01$ ); 线

性趋势检验显示TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)有显著的线性关系( $\chi^2 = 11.593, P < 0.01$ ), TLR4表达强度与肝组织炎症活动度分级(G)之间不仅存在相关关系且为线性关系。图4A显示, G0期肝组织免疫组化染色, TLR4表达分级(-); 图4B显示, G3期肝组织免疫组化染



名词解释

Toll样受体: 有机体参与非特异性免疫的一类重要蛋白分子, 在连接特异性免疫与非特异性免疫中起桥梁作用。迄今, 已在哺乳动物中发现了11种TLRs, 称为TLRs家族, 分别被命名为TLR1-11。

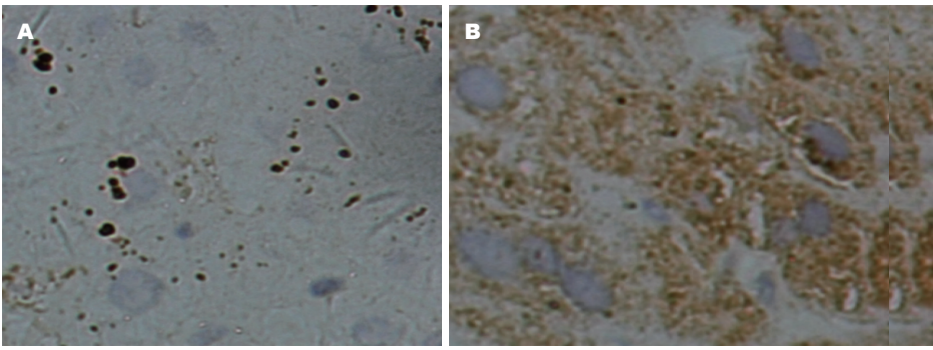


图 5 慢性乙型肝炎患者肝组织S0(A)、S4(B)免疫组化表达结果. TLR4在肝细胞中表达分级(+)(SABC法, ×400).

表 3 肝纤维化程度分级(S)与TLR3表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR3表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
S0	12	0 (0)	12 (1)	0 (0)	0 (0)	1.00
S1	60	6 (0.1)	30 (0.5)	18 (0.3)	6 (0.2)	3.75
S2	54	6 (0.11)	18 (0.33)	12 (0.23)	18 (0.33)	4.50
S3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	3.25
S4	12	0 (0)	0 (0)	6 (0.5)	6 (0.5)	2.50

表 4 肝脏炎症活动度分级(G)与TLR4表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR4表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
G0	24	6 (0.25)	6 (0.25)	12 (0.5)	0 (0)	2.25
G1	72	6 (0.09)	18 (0.25)	24 (0.33)	24 (0.33)	2.50
G2	42	0 (0)	6 (0.14)	18 (0.43)	18 (0.43)	1.38
G3	18	0 (0)	0 (0)	6 (0.33)	12 (0.67)	3.88
G4	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

色, TLR4在肝细胞中表达分级(+++).

2.5 不同肝纤维化程度(S0-S4)与TLR4表达情况 不同肝纤维化程度与TLR4表达情况如表6, 图5所示. 由表6可见, 经Kruskal Wallis检验显示, S0~S4四组之间TLR4表达强度差异无统计学意义( $H = 7.429, P > 0.05$ ); Spearman秩相关性分析显示TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的正相关性( $r_s = 0.354, P < 0.01$ ); 线性趋势检验显示TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)有显著的线性关系( $\chi^2 = 10.124, P < 0.05$ ), TLR4表达强度与肝组织纤维化程度分级(S)之间不仅存在相关关系且为线性关系. 图5A显示, S0期肝组织免疫组化染色, TLR4表达分级(+); 图5B显示, S4期肝组织免疫组化染色, TLR4在肝细胞中表达分级(++).

3 讨论

目前认为, HBV本身并不直接损伤肝细胞, 而是通过在被感染的肝细胞上表达HBV的抗原表位, 经抗原递呈细胞的识别、加工后, HBV抗原肽与主要组织相容性复合物 I 类分子结合, 进而激活CD8<sup>+</sup> T细胞, 产生细胞免疫反应攻击肝细胞导致疾病, 而CD8<sup>+</sup> T细胞的激活首先依赖天然免疫的识别<sup>[5]</sup>. TLRs是参与天然免疫的一类重要蛋白质分子, 在连接天然免疫和特异性免疫起重要的桥梁作用, 通过识别不同病原体的PAMPs, 激活多种信号通路, 表达免疫相关蛋白. TLRs不仅能调节先天性免疫, 而且直接参与启动获得性免疫反应<sup>[8]</sup>. TLRs与相应配体结合后, 通过构象变化和二聚作用等复杂网络机制<sup>[6]</sup>, 启动激活细胞内信号转导途径协

表 5 组间/检验结果

组别	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3	G0 vs G1	G0 vs G2	G0 vs G3
t值	5.000	4.700	2.449	-2.449	-0.878	0.333
P值	0.015	0.018	0.092	0.092	0.444	0.761

表 6 肝纤维化程度分级(S)与TLR6表达评级情况 *n* (%)

组别	<i>n</i>	TLR4表达评级				秩均值
		-	+	++	+++	
S0	12	6 (0.5)	0 (0)	6 (0.5)	0 (0)	1.50
S1	60	6 (0.1)	18 (0.3)	18 (0.3)	18 (0.3)	4.25
S2	54	0 (0)	12 (0.22)	18 (0.33)	24 (0.45)	4.75
S3	30	0 (0)	0 (0)	6 (0.3)	12 (0.7)	2.50
S4	22	0 (0)	0 (0)	6 (0.5)	6 (0.5)	2.00

#### □ 同行评价

作者研究CHB患者肝组织TLR3、4的表达变化与肝脏炎症活动度、肝脏纤维化程度的相关性及其临床意义, 标本为人体标本, 说服力较强. 文章设计合理, 语言组织严谨, 具有一定的临床意义及创新性.

调炎性反应, 促进某些蛋白激酶和转录因子 $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的激活, 诱导 I 型干扰素的产生, 并参与抗HBV反应<sup>[7]</sup>. 尤其是TLR3、TLR4所介导的信号通路, 可能在CHB的发病机制及免疫介导的肝细胞损伤中起主要作用, 从而促进机体对HBV的清除<sup>[9]</sup>甚至对肝细胞癌变的治疗带来新的启迪<sup>[10]</sup>.

本研究通过免疫组化方法观察CHB患者肝脏组织TLR3、4两种TLRs的表达情况, 图1结果显示, 作为对照组的10例来自肝血管瘤旁未感染HBV的肝细胞中未见明显的TLRs阳性表达; 由表1、2, 图2B可见, TLR3在CHB患者肝组织上表达较强, 在细胞水平上主要表达于肝细胞胞浆, 有少部分表达于细胞核, 一般为单纯胞浆表达或单纯细胞核内表达, 细胞膜无染色. 显示TLR3表达强度与G之间不仅存在正相关关系且为线性关系, 其表达强度随着G的增高而增高. 研究<sup>[11]</sup>表明肝脏炎症及其所致的肝纤维化或肝硬化是肝病进展的主要病理学基础, 多种激素、体液因子(炎症介质、促炎或抗炎因子)以及细胞黏附分子等参与炎症调控, 它们之间有相互促进或拮抗的关系, 共同构成了复杂的调控网络, 其中包括炎症诱导物、炎症感受细胞、炎症介质. 炎症感受细胞主要是免疫及炎症细胞, 如库普弗细胞、中性粒细胞、内皮细胞等, TLR3作为炎症感受细胞表面上的受体之一, 它可启动获得性免疫和固有免疫, 激活巨噬细胞, 在炎症反应的过程中起到承上启下的作用, 而炎症因子的产生可促使更多炎症细胞募集, 活性增强, 从而启动瀑布式炎症级联反

应<sup>[12]</sup>. 在某种程度上可见, CHB炎症程度越重, TLR3表达程度越高, 本实验结果亦印证这观点. 因此, CHB的抗炎治疗在临床治疗中起重要作用, 研究开发TLR3及其配体有望成为CHB免疫治疗及疾病预测的新方法.

由表3、4, 图3A可见, TLR4的表达主要定位于肝细胞胞浆, 一些为肝细胞膜表达, 细胞核内未见表达. 其表达强度与肝组织炎症活动程度之间具有正相的线性关系, 且其表达强度随肝组织炎症分级(G)的增加而增高. 就目前所知<sup>[13]</sup>, TLR4可通过调节辅助性T淋巴细胞(Th1)和(Th2)间的平衡及诱导型一氧化氮合酶发挥抑制HBV复制, 还可促进CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞在肝细胞黏附而增强抑制HBV复制作用, 即HBV复制越活跃, 炎症程度越重, TLR4表达越明显<sup>[14]</sup>, 而本实验结果也验证了这一观点. 由于TLR4表达于调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)表面, 可通过识别和结合HBV来参与Treg的活化, 活化后的Treg却抑制了HBV抗原特异性的CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的增殖, 所以TLR4具有双向作用, 当其升高到一定程度, 反而不利于HBV抑制与自身的清除, 从而可能导致HBV感染的慢性化<sup>[15]</sup>.

本实验结果还显示, TLR3、TLR4与肝脏纤维化程度密切相关, 其强度随肝组织纤维化程度分级(S)的增加而增高. 已知先天免疫系统通过多种模式识别受体识别病原体产物的成分, 受体与PAMPs识别并结合后, 调节肝纤维化的发生<sup>[16,17]</sup>. 而肝纤维化受到多种先天免疫系统成分的控制, 包括体液因子(如补体和干扰

素)、吞噬细胞(如中性粒细胞和巨噬细胞)、淋巴细胞(如NK细胞和NKT细胞)和TLRs<sup>[17]</sup>, 由此推测TLR3、TLR4可能参与到肝纤维化病理过程之中. 因TLR3可通过诱导DNA损伤, 引起组织损伤修复反应, 改变氧化应激和线粒体应激状态, 增加了肝组织纤维化标志物之一的I型胶原<sup>[18]</sup>, 最终导致肝纤维化的病态增生. 而星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)表面富含TLR4, 当脂多糖与HSC表面的TLR4结合后, 通过MyD88途径下的NF-κB通路使位于肝窦间隙内的HSC被激活, 激活的HSC分泌巨噬细胞产生转化生长因子β等重要促纤维化因子, 同时转化纤维母细胞, 大量增殖后形成过量的细胞外基质并沉积于肝脏<sup>[19]</sup>. TLR3、TLR4表达强度随着肝组织纤维化程度分级的增加而增高, 提示了TLR3、TLR4可能在一定程度上判断患者肝组织纤维化程度, 对疾病的发展、预后起预测功能. 肝脏炎症活动或HBV活跃复制导致TLR3、TLR4表达升高, 从而促进肝纤维化的形成, 因此可认为肝脏炎症程度与肝组织TLR3、TLR4表达水平和肝纤维化程度之间存在一定相关性. 鉴于人体免疫系统具有强大的自我清除与修复能力, 本实验未行肝组织的马松染色, 未能在组织病理学层面深入论证TLR3与肝纤维化的相关性, 是为一憾.

既往的相关性研究<sup>[20-25]</sup>取材对象为动物肝脏或人体外周血液, 罕有大样本关于CHB肝细胞由TLRs染色及其与病理状况的对比分析. 本组结果显示TLR3、TLR4与CHB的炎症程度、纤维化程度具有一定相关性, 并可能参与到CHB的免疫调控病理生理过程. 由此推测阻断TLR3、TLR4信号传导系统有可能对控制CHB疾病的进展有利. 但TLR3、TLR4是否为CHB免疫机制中关键的信号分子, 调节或干扰TLR3、TLR4信号转导途径, 是否有望成为较为有效的病毒性肝炎的免疫治疗方法? 目前研究者不能圆满回答这些问题. TLRs将来是否能成为新的免疫调节治疗途径或疾病发展的检测、预后指标, 需不断的深入研究.

志谢: 感谢桂林医学院统计学教研室谭胜奎教授对撰写此稿件的帮助.

#### 4 参考文献

1 张磊, 程书权. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎研

- 究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 766-768
- 2 Trehan Pati N, Kotillil S, Hissar SS, Shrivastava S, Khanam A, Sukriti S, Mishra SK, Sarin SK. Circulating Tregs correlate with viral load reduction in chronic HBV-treated patients with tenofovir disoproxil fumarate. *J Clin Immunol* 2011; 31: 509-520 [PMID: 21305387 DOI: 10.1007/s10875-011-9509-7]
- 3 Broering R, Lu M, Schlaak JF. Role of Toll-like receptors in liver health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 415-426 [PMID: 21797822 DOI: 10.1042/CS20110065]
- 4 易丹, 程书权. Toll样受体在慢性乙型肝炎中的表达及作用. *华夏医学* 2015; 28: 171-174
- 5 Ait-Goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. *Viruses* 2010; 2: 1394-1410 [PMID: 21994686 DOI: 10.3390/v2071394]
- 6 Lopes JA, Borges-Canha M, Pimentel-Nunes P. Innate immunity and hepatocarcinoma: Can toll-like receptors open the door to oncogenesis? *World J Hepatol* 2016; 8: 162-182 [PMID: 26839640 DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.162]
- 7 蒋福明, 程书权. 慢性乙型肝炎患者Toll样受体3、4的表达及其临床意义. *国际病毒学杂志* 2017; 24: 70-73
- 8 Li HJ, Zhai NC, Song HX, Yang Y, Cui A, Li TY, Tu ZK. The Role of Immune Cells in Chronic HBV Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 277-283 [PMID: 26807384 DOI: 10.14218/JCTH.2015.00026]
- 9 Pei RJ, Chen XW, Lu MJ. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11618-11629 [PMID: 25206268 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618]
- 10 Mai CW, Kang YB, Pichika MR. Should a Toll-like receptor 4 (TLR-4) agonist or antagonist be designed to treat cancer? TLR-4: its expression and effects in the ten most common cancers. *Oncotargets Ther* 2013; 6: 1573-1587 [PMID: 24235843 DOI: 10.2147/OTT.S50838]
- 11 Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 2012; 249: 158-175 [PMID: 22889221 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x]
- 12 王宇明, 于乐成. 肝脏炎症及其防治专家共识. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 152-162
- 13 范文海, 陈青锋. Toll样受体4与乙型肝炎的相关性. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 584-587
- 14 Xu CL, Hao YH, Lu YP, Tang ZS, Yang XC, Wu J, Zheng X, Wang BJ, Liu J, Yang DL. Upregulation of toll-like receptor 4 on T cells in PBMCs is associated with disease aggravation of HBV-related acute-on-chronic liver failure. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35: 910-915 [PMID: 26670445 DOI: 10.1007/s11596-015-1527-x]
- 15 Momeni M, Zainodini N, Bidaki R, Hassanshahi G, Daneshvar H, Khaleghinia M, Ebrahim M, Karimi-Googheri M, Askari A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expression of toll like receptor signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Hum Immunol* 2014; 75: 15-19 [PMID: 24120739 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.09.015]
- 16 Zou ZQ, Wang L, Wang K, Yu JG. Innate immune targets of hepatitis B virus infection. *World J*



- Hepatol 2016; 8: 716-725 [PMID: 27330680 DOI: 10.4254/wjh.v8.i17.716]
- 17 Yin JW, Ping Huang M, Zhong B. Intrahepatic Toll-Like Receptor 3 in Chronic HBV Infection Subjects: Asymptomatic Carriers, Active Chronic Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2016; 16: e34432 [PMID: 27630720 DOI: 10.5812/hepatmon.34432]
  - 18 薛如意, 张丹瑛, 吴昊, 刘韬韬, 董玲, 沈锡中. Toll样受体3基因缺陷促进四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化损伤. *中国临床医学* 2016; 23: 1-5
  - 19 Shi H, Dong L, Dang X, Liu Y, Jiang J, Wang Y, Lu X, Guo X. Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells. *Inflamm Res* 2013; 62: 581-587 [PMID: 23483217 DOI: 10.1007/s00011-013-0610-7]
  - 20 Geng D, Zheng L, Srivastava R, Asprodites N, Velasco-Gonzalez C, Davila E. When Toll-like receptor and T-cell receptor signals collide: a mechanism for enhanced CD8 T-cell effector function. *Blood* 2010; 116: 3494-3504 [PMID: 20696947 DOI: 10.1182/blood-2010-02-268169]
  - 21 陈煜, 时红波, 张帆, 丁美, 赵军, 刘旭华, 段钟平. TLR2、TLR4和TLR9在慢性重型肝炎患者及肝衰竭大鼠中的表达. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1320-1325
  - 22 Ayoobi F, Hassanshahi G, Zainodini N, Khorramdelazad H, Arababadi MK, Kennedy D. Reduced expression of TRIF in chronic HBV infected Iranian patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 491-495 [PMID: 23433963 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.11.005]
  - 23 Yin JW, Huang MP, Zhong B. Intrahepatic Toll-Like Receptor 3 in Chronic HBV Infection Subjects: Asymptomatic Carriers, Active Chronic Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2016; 16: e34432 [DOI: 10.5812/hepatmon.34432]
  - 24 Wu J, Huang S, Zhao X, Chen M, Lin Y, Xia Y, Sun C, Yang X, Wang J, Guo Y, Song J, Zhang E, Wang B, Zheng X, Schlaak JF, Lu M, Yang D. Poly(I:C) treatment leads to interferon-dependent clearance of hepatitis B virus in a hydrodynamic injection mouse model. *J Virol* 2014; 88: 10421-10431 [PMID: 24920792 DOI: 10.1128/JVI.00999]
  - 25 黄海霞, 冷静. Toll样受体3的信号通路及作为靶点的药物研究进展. *辽宁中医杂志* 2016; 43: 1113-1116

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

# 血清miR-21/miR-24表达及联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床价值

刘崇梅, 张雪纯, 余飞跃, 黄柳炎, 高亚

## 背景资料

良恶性腹腔积液的鉴别一直受到临床研究者们的关注, 微小RNA(microRNA, miRNA)s和DNA含量改变均与肿瘤关系密切, 对良恶性腹腔积液的鉴别诊断具有重要价值。

刘崇梅, 高亚, 岳阳市二人民医院病理科 湖南省岳阳市 414000

张雪纯, 黄柳炎, 南华大学研究生院 湖南省衡阳市 421001

余飞跃, 岳阳市二人民医院消化内科 湖南省岳阳市 414000

刘崇梅, 副主任医师, 主要从事肿瘤临床病理的研究。

基金项目: 湖南省科技计划科研基金资助项目, No. 2014SK3144; 南华大学研究生科研创新基金资助项目, No. 2017XCX20。

作者贡献分布: 课题由刘崇梅设计; 研究过程具体由张雪纯、黄柳炎操作完成; 研究所用的试剂与工具由刘崇梅提供; 数据分析由张雪纯与黄柳炎完成; 本论文写作由刘崇梅与高亚完成; 余飞跃负责审核。

通讯作者: 高亚, 住院医师, 414000, 湖南省岳阳市岳阳楼区巴陵东路263号, 岳阳市二人民医院病理科. 1012994839@qq.com  
电话: 0730-8713550

收稿日期: 2017-09-04  
修回日期: 2017-09-27  
接受日期: 2017-10-08  
在线出版日期: 2017-11-18

## Clinical value of serum miR-21/miR-24 detection combined with quantitative analysis of DNA content in differential diagnosis of benign and malignant ascites

Chong-Mei Liu, Xue-Chun Zhang, Fei-Yue Yu, Liu-Yan Huang, Ya Gao

Chong-Mei Liu, Ya Gao, Department of Pathology, Yueyang Second People's Hospital, Yueyang 414000, Hunan Province, China

Xue-Chun Zhang, Liu-Yan Huang, Graduate School,

University of South China, Hengyang 421000, Hunan Province, China

Fei-Yue Yu, Department of Gastroenterology, Yueyang Second People's Hospital, Yueyang 414000, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Province Science and Technology Plan and Research Foundation, No. 2014SK3144; Project of Graduate Innovation in University of South China, No. 2017XCX20.

Correspondence to: Ya Gao, Resident Physician, Department of Pathology, Yueyang Second People's Hospital, 263 Baling East Road, Yueyanglou District, Yueyang 414000, Hunan Province, China. 1012994839@qq.com

Received: 2017-09-04  
Revised: 2017-09-27  
Accepted: 2017-10-08  
Published online: 2017-11-18

## Abstract

### AIM

To assess the clinical value of serum miR-21/miR-24 detection combined with quantitative analysis of DNA content in the differential diagnosis of benign and malignant ascites.

### METHODS

A total of 58 patients with ascites treated at Yueyang Second People's Hospital from January to October 2016 were included. These cases were divided into either a malignant ascites group (27 cases) or a benign ascites group (31 cases). Serum miR-21/miR-24 levels were quantified by real-time quantitative polymerase chain reaction. DNA content in ascites was determined by quantitative analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to

## 同行评议者

曹邦伟, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院; 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

calculate the area under the ROC curve (AUC) to evaluate the significance of each index or their combination in the differential diagnosis of benign and malignant ascites.

## RESULTS

The relative expression of serum miR-21/miR-24 in malignant ascites patients was significantly higher than those in benign ascites patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that conventional cytology, DNA quantitative analysis, and serum miR-21/miR-24 were sensitive indicators for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. Conventional cytology and serum miR-21/miR-24 were positively correlated with DNA quantitative analysis ( $P < 0.05$ ). The AUCs of conventional cytology, DNA quantitative analysis, and their combination were 0.766, 0.857, and 0.873, respectively ( $P < 0.001$ ). The AUCs of serum miR-21, serum miR-24, and their combination were 0.857, 0.866, and 0.890, respectively ( $P < 0.001$ ). Notably, the AUC was significantly increased to 0.910 (or 0.932) when DNA quantitative analysis was combined with serum miR-21 (or miR-24). The expression of serum miR-21 and miR-24 was significantly higher in DNA positive patients than in DNA negative patients.

## CONCLUSION

The relative expression of serum miR-21/miR-24 is significantly increased in malignant ascites patients. Combined determination of serum miR-21/miR-24 and DNA quantitative analysis can improve the effectiveness of differential diagnosis of benign and malignant ascites.

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

Key Words: Serum miR-21; Serum miR-24; DNA quantitative analysis; Ascites

Liu CM, Zhang XC, Yu FY, Huang LY, Gao Y. Clinical value of serum miR-21/miR-24 detection combined with quantitative analysis of DNA content in differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2888-2895 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2888.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2888>

## 摘要

### 目的

探讨联合检测血清miR-21/miR-24表达水平与DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的

临床意义及价值。

## 方法

收集岳阳市二人民医院2016-01/2016-10收治的腹腔积液患者58例, 其中恶性腹腔积液患者27例, 良性腹腔积液患者31例。qPCR检测血清miR-21/miR-24表达水平, DNA图像定量分析技术测定腹水DNA含量。应用多因素Logistic回归分析, 绘制受试者工作特征曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)来评价血清miR-21/miR-24、DNA定量分析、常规脱落细胞学检测及其联合检测在腹腔积液鉴别诊断的意义。

## 结果

恶性腹腔积液患者血清miR-21/miR-24的相对表达水平显著高于良性腹腔积液患者( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示, 常规脱落细胞学、DNA定量分析以及血清miR-21/miR-24均是鉴别良恶性腹腔积液的敏感指标, 且常规脱落细胞学、血清miR-21/miR-24均与DNA定量分析正相关( $P < 0.05$ )。常规脱落细胞学和DNA定量分析的AUC分别为0.766、0.857, 二者联合诊断AUC为0.873( $P < 0.001$ )。血清miR-21、miR-24的AUC分别为0.857、0.866, 血清miR-21联合miR-24的AUC为0.890( $P < 0.001$ )。而血清miR-21或miR-24联合DNA定量分析的AUC分别增至0.910、0.932。此外, 血清miR-21/miR-24在DNA定量分析阳性患者中表达水平均高于DNA定量分析阴性患者( $P < 0.05$ )。

## 结论

恶性腹腔积液患者血清miR-21/miR-24的相对表达水平明显高于良性患者, 联合血清miR-21/miR-24与DNA定量分析检测能够显著提高良恶性腹腔积液的鉴别价值, 弥补常规诊断的不足。

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

关键词: 血清miR-21; 血清miR-24; DNA定量分析; 腹腔积液

核心提要: 细胞学及DNA定量分析检测是目前诊断恶性腹腔积液的推广方法, 血清miRNAs是恶性肿瘤诊断的潜在生物标志物。本文发现恶性腹水患者血清miR-21/-24的相对表达水平明显升高, 联合血清miR-21/-24与DNA定量分析能够显著提高良恶性腹水的鉴别价值。

## 研究前沿

良恶性腹腔积液的鉴别对疾病的诊断、治疗及预后均有很大的影响。目前鉴别良恶性腹腔积液常用细胞形态学检查, 但诊断阳性率低, 易漏诊。分子生物学相关实验技术的发展, 为诊断提供了更多检测指标和方法, 但目前尚未发现种敏感性和特异性均优的检测指标, 使得多种指标联合测定成为了研究热点。



## □ 相关报道

目前研究者们发现循环miRNAs在一些恶性肿瘤中存在差异性表达, 因此可以利用这一特征来对恶性肿瘤进行鉴别诊断。循环miR-21与循环miR-24在大部分恶性肿瘤中过度表达, 并且胸腹腔积液miR-21、miR-24在良恶性胸腹腔积液组中表达存在差异, 而利用循环miRNAs对腹腔积液患者进行诊断在国内外报道研究罕见。

刘崇梅, 张雪纯, 余飞跃, 黄柳炎, 高亚. 血清miR-21/miR-24表达及联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2888-2895 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2888.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2888>

## 0 引言

腹腔积液根据其产生的性质可分为良性和恶性腹腔积液, 恶性腹腔积液常见于晚期或转移性肿瘤患者, 良性腹腔积液常见于心、肝、肾功能不全的患者等。临床上鉴别良恶性腹腔积液常用细胞形态学检查, 但诊断阳性率低, 灵敏度和特异度均未能达到理想要求<sup>[1]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)s是一类由19-22个核苷酸组成的单链非编码内源性微小RNA, 他们广泛存在于各种真核生物中, 主要通过靶点mRNAs结合抑制其翻译或启动降解发挥其重要调控功能<sup>[2]</sup>。目前大量研究<sup>[3]</sup>表明, 血清miRNAs与肿瘤关系密切, 且部分miRNAs(如miR-21、miR-24等<sup>[4]</sup>)在良性与恶性胸腹腔积液之间存在差异表达, 具有潜在的鉴别诊断价值。此外, DNA含量改变也与肿瘤密切相关, 恶性肿瘤常表现为DNA非整倍增多, 可以通过检测细胞核内DNA结构和含量来鉴别正常细胞周期变化及发生恶性克隆增殖的癌细胞, 因此DNA含量的测定也可以用于良恶性腹腔积液的诊断<sup>[5,6]</sup>。本研究以良性和恶性腹腔积液患者为研究对象, 测定血清miR-21/miR-24的相对表达水平, 并与DNA定量分析、常规脱落细胞学进行比较, 进一步分析miR-21/miR-24联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床意义, 为临床诊断提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 入选岳阳市二人民医院2016-01/2016-10腹腔积液患者58例, 男性33例, 女性25例, 平均年龄55.38岁±10.86岁。恶性腹腔积液组(实验组)27例, 其中肠癌14例, 胃癌5例、肝细胞肝癌5例、胆管囊腺癌2例、胰腺导管腺癌1例; 良性腹水组(对照组)31例, 其中结核性腹腔积液8例、非炎性腹腔积液19例、非结核性炎性腹腔积液4例; 收集患者血清标本和腹水标本。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 实验组: (1)由腹部B超或计算机断层扫描(computed

tomography, CT)证实患者存在中等量以上腹腔积液; (2)由组织病理学确诊为恶性; (3)未行特殊治疗, 如全身或腹腔局部放疗、化疗、免疫抑制剂等特殊治疗。对照组: (1)由腹部B超或CT证实患者存在中等量以上腹腔积液; (2)经组织病理学、细胞学、影像学、血液学及其他相关检查未发现恶性肿瘤相关病变; (3)无恶性肿瘤病史。排除标准: (1)腹腔积液病因复杂未明确; (2)患者临床病史及诊疗资料不全者; (3)不愿意配合诊疗者; (4)其他不可抗因素导致实验中中断者。

**1.2.2 标本处理:** 腹水标本: 所有研究对象常规腹部B超定位后行诊断性穿刺术, 腹水抽出后3000 r/min离心3 min, 弃置上清, 留取底部沉渣, 常规行脱落细胞学及DNA定量分析。血清标本: 入院第2天采集清晨空腹静脉血4 mL置于EDTA抗凝管, 12000 r/min离心10 min, 转移血清至新离心管中再离心5 min以完全去除血细胞, 将血清转移至无RNA酶的EP管中, -80 °C储存。

**1.2.3 常规脱落细胞学:** 将离心后的腹水细胞沉渣混匀, 滴1-2滴沉渣液均匀涂抹于玻片上, 固定30 min后进行HE染色, 中性树胶封固。由岳阳市二人民医院2位资深病理医师阅片诊断。

**1.2.4 DNA定量分析:** 将混匀后的腹水细胞沉渣滴1-2滴到玻片上, 均匀涂抹, 自然风干后行Feulgon染色。制备好的玻片由麦克奥迪公司的专业技术人员操控全自动DNA图像分析仪进行扫描处理。依据细胞DNA指数≥2.5考虑为DNA倍体异常细胞, 结果分为以下3种情况: (1)未见明显DNA倍体异常细胞; (2)可见1-2个DNA倍体异常细胞; (3)可见≥3个DNA倍体异常细胞, 诊断为恶性。本研究默认(1)和(2)为DNA定量分析检测结果阴性, (3)为DNA定量分析检测结果阳性。

**1.2.5 实时荧光定量PCR:** 用Gene Copoeia公司的游离miRNA提取试剂盒提取总RNA, 逆转录, 荧光定量PCR测定miR-21/miR-24。扩增程序: 预变性95 °C 10 min循环1次; 变性95 °C 10 s、退火60 °C 20 s、延伸72 °C 10 s, 循环40次。引物序列: miR-21: 5'-TAGCTTATCAGACTGATGTTGA-3', miR-24: 5'-TGGCTCAGTTCAGCAGGAACAG-3'; 内参U6 RNA: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT

表 1 血清miR-21、miR-24差异表达水平(mean ± SD)

microRNA	实验组	对照组	实验组/对照组(倍)	P值
血清miR-21	4.21 ± 2.27	1.58 ± 1.59	3.43 ± 1.36	0.008
血清miR-24	3.07 ± 2.10	0.91 ± 1.09	3.97 ± 1.52	0.012

表 2 组间资料单因素分析

变量	实验组	对照组	$t/\chi^2$ 值	P值
常规脱落细胞学阳性 $n$ (%)	17 (62.96)	3 (9.68)	5.048	0.000
DNA定量分析阳性 $n$ (%)	21 (77.78)	2 (4.45)	7.930	0.000
血清miR-21	4.21 ± 2.27	1.58 ± 1.59	5.897	0.000
血清miR-24	3.07 ± 2.10	0.91 ± 1.09	4.919	0.000

表 3 多因素Logistic回归分析结果

变量	$b$ 值	SE	Wald	OR值	P值
常规脱落细胞学	0.352	0.142	4.404	1.304	0.036
DNA定量分析	2.759	0.963	7.059	11.925	0.008
血清miR-21	0.549	0.227	5.879	1.732	0.015
血清miR-24	0.899	0.350	6.600	2.458	0.010

■ 创新点

本研究采用qPCR测定血清miR-21/miR-24的相对表达水平,并运用DNA定量分析技术测定腹水细胞DNA含量,探讨miR-21/miR-24联合DNA定量分析对良恶性腹腔积液鉴别的临床意义,为提高临床诊断效能提供理论依据。

-3'. 结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法, 标准化的Ct值:  $\Delta\Delta Ct = (Ct_{目的基因} - Ct_{管家基因})_{实验组} - (Ct_{目的基因} - Ct_{管家基因})_{参照组}$ , 计算miR-21、miR-24的相对表达水平。

统计学处理 采用SPSS18.0进行统计分析。计量资料采用mean ± SD表示。组间资料比较采用独立样本 $t$ 检验, 两组独立样本非参数采用Mann-whitney  $U$ 检验, 组间计数资料采用 $\chi^2$ 检验。相关性研究分类变量采用Spearman相关分析, 连续变量采用Pearson相关分析。采用逐步条件法建立Logistic回归模型作多因素回归分析, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各个指标和联合指标的诊断价值, 计算ROC曲线下面积(area under curve, AUC)、95%近似参考置信区间(95%CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹腔积液患者血清miR-21/miR-24表达情况 恶性腹腔积液患者血清miR-21/miR-24表达水平均高于良性腹腔积液患者, 且差异倍数均超过了2倍( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 腹腔积液患者血清miR-21/miR-24与DNA定量分析相关性

2.2.1 组间资料单因素分析与逐步条件Logistic回归分析: 对两组研究对象的组间资料进行单因素分析, 发现两组患者常规脱落细胞学阳性率、DNA定量分析阳性率以及血清miR-21/miR-24表达水平比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ , 表2)。根据单因素分析结果, 采用逐步条件法建立Logistic回归方程, 因变量为分组, 自变量为单因素存在显著性差异的变量, 设置变量进入水准为0.05, 删除水准为0.10。常规脱落细胞学、DNA定量分析、血清miR-21/miR-24进入最终回归模型, 均为诊断恶性腹腔积液的危险因素(表3)。

2.2.2 各指标相关性: 分类变量采用Spearman相关分析, 连续变量采用Pearson相关分析, 发现常规脱落细胞学与DNA定量分析、血清miR-21与DNA定量分析、血清miR-24与DNA定量分析以及血清miR-21与血清miR-24在恶性腹腔积液诊断中的相关系数分别为0.672、0.643、0.655、0.688, 均呈正相关, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。

#### 应用要点

通过测定血清miR-21/miR-24的相对表达水平, 并与DNA定量分析、常规脱落细胞学进行比较, 研究miR-21/miR-24与DNA定量分析联合检测在恶性腹腔积液鉴别的作用, 为良性和恶性腹腔积液鉴别提供新思路、新方法, 也为临床恶性肿瘤做出早期诊断提供了参考依据。

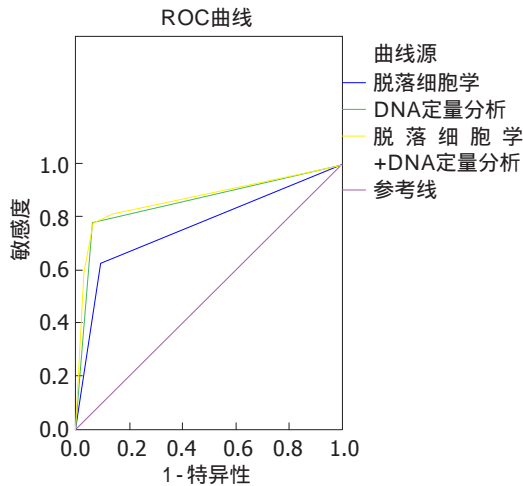


图1 常规脱落细胞学、DNA定量分析及二者联合检测的ROC曲线分析。

表4 常规脱落细胞学与DNA定量分析比较

组织病理学诊断	脱落细胞学		DNA定量分析	
	+	-	+	-
+	17	10	21	6
-	3	28	2	29

### 2.3 各项危险因素对恶性腹腔积液的鉴别诊断的价值

**2.3.1 常规脱落细胞学与DNA定量分析的诊断价值:** 常规脱落细胞学和DNA定量分析敏感性分别为62.96%(17/27)和80.77%(21/26)( $P<0.05$ ); 特异性分别为90.32%(28/31)和93.55%(29/31)( $P<0.05$ ); 正确诊断率分别为53.28%和74.32%( $P<0.05$ ); 阴性预测值分别为73.68%和85.29%; 阳性预测值分别为85%和91.3%( $P<0.05$ ), 差异均具有统计学意义(表4)。常规脱落细胞学与DNA定量分析的AUC分别为0.766(95%CI: 0.638-0.895,  $P<0.001$ )和0.857(95%CI: 0.750-0.963,  $P<0.001$ ), 两者联合的AUC为0.873(95%CI: 0.750-0.963,  $P<0.001$ , 图1)。

**2.3.2 血清miR-21与miR-24的诊断价值:** 血清miR-21与miR-24的AUC分别为0.857(95%CI: 0.754-0.959,  $P<0.001$ )和0.866(95%CI: 0.768-0.963,  $P<0.001$ )。联合两组腹腔积液患者的血清miR-21与miR-24的相对表达水平的AUC为0.890(95%CI: 0.801-0.979,  $P<0.001$ , 图2)。

**2.3.3 DNA定量分析联合血清miR-21/miR-24的诊断价值:** DNA定量分析联合血清miR-21的AUC为0.910(95%CI: 0.819-1.000,  $P<0.001$ )。DNA定

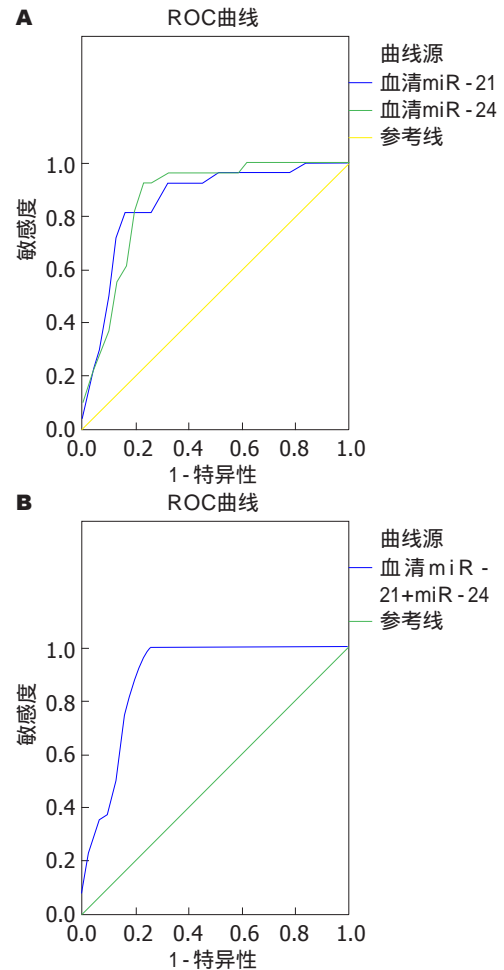


图2 血清miR-21、miR-24对恶性腹腔积液诊断的价值。A: 恶性腹腔积液患者血清miR-21、miR-24表达水平ROC曲线分析; B: 恶性腹腔积液患者血清miR-21联合血清miR-24检测的ROC曲线分析。

量分析联合血清miR-24的AUC为0.936(95%CI: 0.871-1.000,  $P<0.001$ , 图3)。此外, 血清miR-21/miR-24在DNA定量分析阳性患者中表达水平平均高于DNA定量分析阴性患者, 采用Mann-whitney U检验表达有显著差异( $P<0.05$ , 表5)。

### 3 讨论

恶性腹腔积液的鉴别诊断一直是临床需要解决的一道难题, 细胞学检测是目前诊断恶性腹腔积液的标准方法之一, 其敏感性在50%-70%之间, 特异性在80%-100%之间<sup>[1,7]</sup>。由于阳性率低, 易漏诊, 这种情况导致各研究者们不断寻求有效的方法补充细胞学检测, 特别是那些高灵敏度和高特异度的诊断方法。

miRNAs是一类具有调控功能的非编码小RNA, 研究发现有大量细胞内表达的miRNAs也



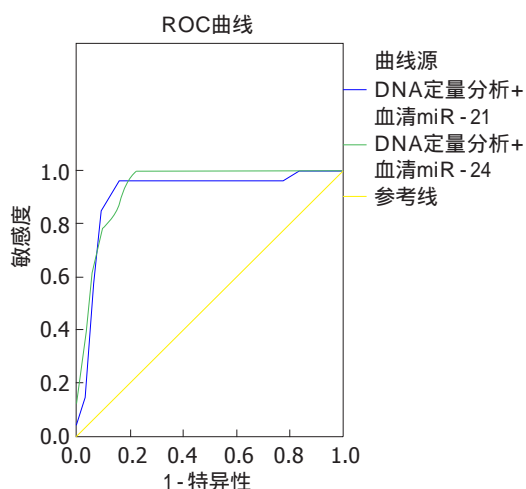


图 3 DNA定量分析分别联合血清miR-21、miR-24检测的ROC曲线分析。

#### 名词解释

miRNA: 是一类内源性非编码微小RNA, 广泛存在于自然界各种动、植物的真核细胞中, 在进化中高度稳定保守, 成熟的miRNA能与靶mRNA的3'UTR结合, 在转录后水平对靶基因表达进行负性调控。miRNA参与了凋亡、增殖、分化、转移、血管生成及免疫等多种生理过程, 对人体多种生命活动有重要意义。

表 5 血清miR-21、miR-24在DNA定量分析阴性组和阳性组中表达水平

血清miRNAs	DNA定量分析阳性组	DNA定量分析阴性组	P值
miR-21	4.54 ± 2.32	1.67 ± 1.51	0.037
miR-24	3.34 ± 2.20	0.98 ± 1.01	0.005

能在血清中检测到, 恶性肿瘤患者体内部分血清miRNAs存在表达异常, 血清miRNAs被认为是恶性肿瘤诊断的潜在生物标志物<sup>[8]</sup>。血清miR-21、miR-24是一类在人体组织和细胞中较早发现、广泛存在且目前研究较多的miRNAs, 近年来研究显示血清miR-21、miR-24在多种类型的人类肿瘤中过度表达, 如肝癌<sup>[9,10]</sup>、胃癌<sup>[11-13]</sup>、结肠直肠癌<sup>[14,15]</sup>、肺癌<sup>[16,17]</sup>等。本研究发现恶性腹腔积液患者体内血清miR-21和血清miR-24的表达均明显高于良性腹腔积液患者, 我们推测血清miR-21/miR-24在良恶性腹腔积液的鉴别上具有潜在价值。

DNA含量与细胞群的增生能力和增殖速度密切相关, 在细胞恶变的过程中, 染色体的畸变常表现非整倍体增多, DNA含量增加<sup>[18]</sup>。目前临床上常用的检测DNA含量的技术为DNA定量分析技术, 他是早期恶性肿瘤诊断的一项新兴技术, 其敏感性和特异性均不低于80%<sup>[5]</sup>。本研究通过组间资料单因素分析发现良性腹腔积液组和恶性腹腔积液组在常规脱落细胞学、DNA定量分析以及血清miR-21/miR-24表达水平方面有显著差异。建立多因素Logistic回归模型后, 发现该四项均为诊断恶性腹腔积液

的独立敏感因素, 其中DNA定量分析检测为最危险因素, 其次为血清miR-24、miR-21关联强度一般, 常规脱落细胞学关联强度弱。指标间相关性分析发现, 血清miR-21与miR-24相关性最大, 这可能与miR-21和miR-24能受到同一转录因子调控有关<sup>[19]</sup>。

脱落细胞学检查是临床上用来鉴别良恶性腹腔积液的标准方法, DNA定量分析检测是目前临床广泛推广的方法<sup>[20]</sup>。本研究运用脱落细胞学和DNA定量分析对比比较得出, 常规脱落细胞学在敏感性、特异性和正确诊断率上明显低于DNA定量分析, 但由于脱落细胞学价格低廉, 操作简便, 在细胞形态上瘤细胞异型性明显, 目前仍是鉴别良恶性腹腔积液临床最常运用的方法。而将这两种方法相联合后, 可以显著提高对恶性腹腔积液的诊断准确性。

目前大量研究<sup>[4,21]</sup>报道miRNAs有望成为新一代肿瘤检测生物标志物。肿瘤标志物一般有以下特点, 含量变化应与肿瘤的发生、进展、消退、转移有着一定的比例关系; 具有较高的特异性和灵敏性; 检测方法简单易行, 成本低<sup>[22]</sup>。本研究通过对血清miR-21和miR-24的相对表达水平分别进行ROC曲线分析, 发现两

# □ 同行评价

本文具有一定的科学性、创新性, 对目前恶性腹腔积液的鉴别有进一步的临床价值。

者的AUC分别为0.857、0.858。而血清miR-21、miR-24二者联合的AUC为0.890。依照ROC曲线结果评判标准, 二者联合准确度中等偏高, 具有很高的诊断价值。DNA定量分析可检测到在细胞发生恶变的过程中, DNA出现含量的改变比形态学要早, 因此DNA定量分析能更早检测到癌前病变, 且具有一定的客观性, 诊断准确度中等偏高。本研究通过对两组患者DNA含量与血清miR-21/miR-24表达进行检测, 并运用ROC曲线分析, 发现DNA定量分析联合血清miR-21或miR-24的AUC分别增至0.910、0.936, 依照ROC曲线结果评判标准, 两者诊断价值均较高, 其价值要高于脱落细胞学联合DNA定量分析、血清miR-21联合miR-24。此外本研究还发现血清miR-21/miR-24在DNA定量分析阳性患者中表达水平平均要明显高于DNA定量分析阴性患者。

总之, 血清miR-21、miR-24的相对表达水平明显高于良性患者, 可作为潜在的鉴别恶性腹腔积液的分子生物学指标。DNA定量分析联合血清miR-21/miR-24能显著提高鉴别恶性腹腔积液的效能。

## 4 参考文献

- Jung M, Pützer S, Gevensleben H, Meller S, Kristiansen G, Dietrich D. Diagnostic and prognostic value of SHOX2 and SEPT9 DNA methylation and cytology in benign, paramalignant, and malignant ascites. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 24 [PMID: 26937257 DOI: 10.1186/s13148-016-0192-7]
- Abreu FB, Liu X, Tsongalis GJ. miRNA analysis in pancreatic cancer: the Dartmouth experience. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 755-762 [PMID: 28343174 DOI: 10.1515/cclm-2017-0046]
- Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 203-222 [PMID: 28209991 DOI: 10.1038/nrd.2016.246]
- Xie L, Chen X, Wang L, Qian X, Wang T, Wei J, Yu L, Ding Y, Zhang C, Liu B. Cell-free miRNAs may indicate diagnosis and docetaxel sensitivity of tumor cells in malignant effusions. *BMC Cancer* 2010; 10: 591 [PMID: 21029414 DOI: 10.1186/1471-2407-10-591]
- Zhang W, Tong Q, Wang X, Wang Q, Li S. T lymphocyte subsets determination and DNA ploidy analysis in the differential diagnosis between benign and malignant ascites. *Cancer Invest* 2009; 27: 67-69 [PMID: 19160105 DOI: 10.1080/07357900802161062]
- Bisht B, Handa U, Mohan H, Lehl SS. Complementary value of DNA flow cytometry and image morphometry in detection of malignant cells in effusion fluids. *Malays J Pathol* 2014; 36: 83-90 [PMID: 25194530]
- Liu F, Kong X, Dou Q, Ye J, Xu D, Shang H, Xu K, Song Y. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Ann Hepatol* 2014; 13: 357-363 [PMID: 24756011]
- Wu HH, Lin WC, Tsai KW. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer: miRNAs as emerging novel cancer markers. *Expert Rev Mol Med* 2014; 16: e1 [PMID: 24456939 DOI: 10.1017/erm.2013.16]
- Meng XZ, Zheng TS, Chen X, Wang JB, Zhang WH, Pan SH, Jiang HC, Liu LX. microRNA expression alteration after arsenic trioxide treatment in HepG-2 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 186-193 [PMID: 21175813 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06317.x]
- Ma Y, She XG, Ming YZ, Wan QQ. miR-24 promotes the proliferation and invasion of HCC cells by targeting SOX7. *Tumour Biol* 2014; 35: 10731-10736 [PMID: 25073511 DOI: 10.1007/s13277-014-2018-6]
- Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2777]
- Effatpanah H, Yadegarazari R, Karami M, Majlesi A, Shabab N, Saidijam M. Expression Analysis of mir-21 and mir-221 in Cancerous Tissues from Iranian Patients with Gastric Cancer. *Iran Biomed J* 2015; 19: 188-193 [PMID: 26209976]
- Zhang H, Duan J, Qu Y, Deng T, Liu R, Zhang L, Bai M, Li J, Ning T, Ge S, Wang X, Wang Z, Fan Q, Li H, Ying G, Huang D, Ba Y. Onco-miR-24 regulates cell growth and apoptosis by targeting BCL2L1 in gastric cancer. *Protein Cell* 2016; 7: 141-151 [PMID: 26758252 DOI: 10.1007/s13238-015-0234-5]
- Mishra PJ, Song B, Mishra PJ, Wang Y, Humeniuk R, Banerjee D, Merlino G, Ju J, Bertino JR. MiR-24 tumor suppressor activity is regulated independent of p53 and through a target site polymorphism. *PLoS One* 2009; 4: e8445 [PMID: 20041160 DOI: 10.1371/journal.pone.0008445]
- Kerimis D, Kontos CK, Christodoulou S, Papadopoulos IN, Scorilas A. Elevated expression of miR-24-3p is a potentially adverse prognostic factor in colorectal adenocarcinoma. *Clin Biochem* 2017; 50: 285-292 [PMID: 27939727 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.034]
- Franchina T, Amodeo V, Bronte G, Savio G, Ricciardi GR, Picciotto M, Russo A, Giordano A, Adamo V. Circulating miR-22, miR-24 and miR-34a as novel predictive biomarkers to pemetrexed-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Cell Physiol* 2014; 229: 97-99 [PMID: 23794259 DOI: 10.1002/jcp.24422]
- Zhao W, Zhao JJ, Zhang L, Xu QF, Zhao YM, Shi XY, Xu AG. Serum miR-21 level: a potential diagnostic and prognostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 14759-14763 [PMID: 26628958]
- 张雅君, 刘春雷, 关晓辉. DNA定量分析在早期胃癌诊断中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 172-177
- Schmeier S, MacPherson CR, Essack M, Kaur M, Schaefer U, Suzuki H, Hayashizaki Y, Bajic

- VB. Deciphering the transcriptional circuitry of microRNA genes expressed during human monocytic differentiation. *BMC Genomics* 2009; 10: 595 [PMID: 20003307 DOI: 10.1186/1471-2164-10-595]
- 20 Kentrou NA, Tsarakis NJ, Tzanetou K, Damala M, Papadimitriou KA, Skoumi D, Stratigaki A, Anagnostopoulos NI, Malamou-Lada E, Athanassiadou P, Paterakis G. An improved flow cytometric assay for detection and discrimination between malignant cells and atypical mesothelial cells, in serous cavity effusions. *Cytometry B Clin Cytom* 2011; 80: 324-334 [PMID: 21695775 DOI: 10.1002/cyto.b.20608]
- 21 Wu X, Zhi X, Liu M, Xie J, Zhao S. Elevated levels of dendritic cell-correlated miRNAs in ascites and sera of patients with ovarian cancer. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2015; 31: 383-386 [PMID: 25744846]
- 22 Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 719-722 [PMID: 25684514 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.719]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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



## 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境

魏亚玲, 柏建安, 何娜, 汤琪云

### 背景资料

神经内分泌肿瘤是起源于人体弥散神经内分泌系统的异质性肿瘤, 多发生于消化系统, 即胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)。GEP-NENs的发病机制仍不清楚。肿瘤与其周围微环境之间存在紧密的相互作用。肿瘤细胞通过细胞外信号分子影响微环境, 反过来微环境中各成分也可影响肿瘤生长和转移。了解GEP-NENs肿瘤微环境对探究其发病机制具有重要作用。

魏亚玲, 何娜, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

柏建安, 南京医科大学附属逸夫医院消化内科 江苏省南京市 211100

汤琪云, 南京医科大学第一附属医院全科医学科 江苏省南京市 210029

魏亚玲, 南京医科大学硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤的基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470806; 江苏省医学重点人才资助项目, No. ZDRCA2016008。

作者贡献分布: 本文综述由魏亚玲、柏建安及何娜完成; 汤琪云审校。

通讯作者: 汤琪云, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院全科医学科。tqy831@163.com  
电话: 025-68136973

收稿日期: 2017-09-19

修回日期: 2017-10-18

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-11-18

China, No. 81470806; Medical Key Talents Project of Jiangsu Province. No. ZDRCA2016008.

Correspondence to: Qi-Yun Tang, Associate Professor, Chief Physician, Department of General Practice, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy831@163.com

Received: 2017-09-19

Revised: 2017-10-18

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-11-18

### Abstract

Tumor microenvironment provides a unique environment for tumor development, where the biology behavior of tumor cells is regulated not only by their genetics but also by the surrounding environment. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) originating from the neuroendocrine cells of the gastroenteropancreatic system are characterized by a propensity to secrete a variety of peptide hormones and biogenic amines. The symptoms of GEP-NENs at early stages are often atypical, thus delaying the diagnosis. A further understanding of the pathobiology of GEP-NENs on the basis of studies on GEP-NENs tumor microenvironment can provide new evidence for clinical diagnosis and treatment. This review aims to introduce different cell types, several proteins involved in extracellular matrix remodeling, some growth factors, and chromogranin A (CgA) in the tumor microenvironment of GEP-NENs, in order to highlight their indispensable roles in GEP-NENs progression.

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

### Tumor microenvironment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

Ya-Ling Wei, Jian-An Bai, Na He, Qi-Yun Tang

Ya-Ling Wei, Na He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Jian-An Bai, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu Province, China

Qi-Yun Tang, Department of General Practice, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of

### 同行评议者

陈淑珍, 研究员, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所中国协和医科大学, 中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 田华, 副教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 周福有, 教授, 主任医师, 安阳市肿瘤医院胸外科

**Key Words:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; Tumor microenvironment; Extracellular matrix; Chromogranin A

Wei YL, Bai JA, He N, Tang QY. Tumor microenvironment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2896-2905 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2896.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2896>

## 摘要

肿瘤微环境为肿瘤提供了特有的营养代谢环境, 使得肿瘤细胞生物学行为受到自身遗传学及其周边微环境的双重调控。胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是起源于消化系统神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 它以分泌生物活性物质为特点。GEP-NENs早期症状不典型, 确诊时常已发生转移, 对其肿瘤微环境的研究有助于我们进一步认识GEP-NENs的发生发展机制, 并能为临床诊断、治疗GEP-NENs提供新的依据。本篇文章综述了肿瘤微环境中不同细胞成分、细胞外基质重塑蛋白、可溶性生长因子以及嗜铬粒蛋白在GEP-NENs进展中的作用。

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

**关键词:** 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 肿瘤微环境; 细胞外基质; 嗜铬粒蛋白

**核心提要:** 肿瘤微环境成分对胃肠胰神经内分泌肿瘤的发生发展具有重要作用: 成纤维细胞促进肿瘤组织纤维化、内皮细胞构建肿瘤微血管网络、免疫炎症细胞促使肿瘤细胞免疫逃逸、蛋白酶类重塑细胞外基质、生长因子介导肿瘤与微环境信号传导, 从而共同营造利于肿瘤生存转移的优势环境。

魏亚玲, 柏建安, 何娜, 汤琪云. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2896-2905 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2896.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2896>

## 0 引言

肿瘤微环境的概念最早来源于Stephen Paget的“种子与土壤”假说。该理论探究肿瘤发病机制时, 不仅着重于肿瘤细胞这一“种子”, 还将目光投向了提供其营养的“土壤”<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境理论认为, 肿瘤生物学行为不仅受到肿

瘤细胞自身遗传学的影响, 还接受周围环境对其生存、增殖和转移的影响<sup>[2]</sup>。肿瘤微环境是一个动态网络, 其间包含有肿瘤细胞、基质组织、不可溶性细胞外基质以及基质中的可溶性分子。其中, 基质组织是支持性的结缔组织, 由多种细胞组成, 包括成纤维细胞、血管内皮细胞和浸润性免疫细胞等<sup>[2]</sup>。

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是分布于人体弥散神经内分泌系统的异质性肿瘤, 约55%-70%发生于消化系统如胃肠道和胰腺, 该肿瘤以分泌多种肽类激素和生物活性胺类物质为特点<sup>[3]</sup>。近年来, 随着医疗诊断技术的提高以及人们对于自身健康关注的增加, 胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)发病率迅速上升, 其在消化道肿瘤发病率中仅次于结肠癌, 居于第2位<sup>[4]</sup>。NENs的生长依赖于高度富集生长因子的肿瘤微环境, 特别是GEP-NENs<sup>[5]</sup>。GEP-NENs通过过表达各类促血管生成因子而促进肿瘤微环境中密集血管网络的构建, 借此为肿瘤细胞的远处转移提供营养与通道。由此可见, 肿瘤微环境是GEP-NENs生长及转移的重要调控因素。此外, 肿瘤微环境还影响抗肿瘤药物的有效性以及肿瘤耐药性的产生。因此, 深入探究肿瘤微环境影响GEP-NENs进展的分子机制, 早期识别肿瘤微环境中相关组分的改变可为GEP-NENs诊治提供新思路。本文将对GEP-NENs肿瘤微环境的研究进展进行综述。

## 1 GEP-NENs肿瘤微环境中的主要细胞成分及其作用

**1.1 肿瘤相关成纤维细胞与纤维化** 肿瘤微环境的基质细胞大部分为肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs), 其很有可能是早期肿瘤招募至肿瘤局部最早的基质细胞, 它通过分泌生长因子、趋化因子与基质中的其他细胞如肿瘤细胞、上皮细胞、内皮细胞和炎症细胞相互作用<sup>[6]</sup>。比如, CAFs产生的肝细胞生长因子、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF-β)能促进肿瘤细胞增殖, 而这些生长因子又可以由肿瘤细胞产生而影响CAF的生长<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明, 小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine tumors, SI-NETs)的生长与腹腔

**■研究前沿** 研究发现, GEP-NENs内部微血管高度增生, 而靶向抑制血管内皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼已被用于临床治疗胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs)。但是抗血管新生的靶向治疗常激活肿瘤局部的缺氧应激表达网络, 包括大量促血管生成因子的释放, 从而引起耐药性。

# □ 相关报道

鉴于GEP-NENs肿瘤组织高度血管化, 抑制血管新生成为GEP-NENs主要的靶向治疗方向。新型酪氨酸激酶抑制剂能抑制GEP-NENs微环境中肥大细胞脱颗粒而瓦解微血管网络, 也许能成为新的靶向治疗药物。肿瘤相关巨噬细胞可以预测非功能性pNENs患者术后复发, 可以指导患者随访。

特定的微环境密切相关, 而SI-NETs肿瘤细胞可以通过分泌促纤维化和血管新生因子来维持这种有利其增殖的微环境。SI-NETs患者常表现为癌周组织、邻近肠系膜、腹膜、甚至心脏和肺部的纤维化, 而CAFs活化能在NENs相关纤维化和转移中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。研究人员在SI-NETs肿瘤微环境共培养模型(KRJ-1: HEK293细胞)中发现, SI-NETs细胞系KRJ-1细胞所分泌的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是激活CAFs并诱导纤维化的重要因子。KRJ-1细胞分泌的5-HT通过作用于邻近CAFs表面的5-HT<sub>2A/C</sub>受体而促进CAFs增殖并高分分泌TGF-β1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)<sup>[8]</sup>。TGF-β1和CTGF是典型的促纤维化生长因子, 血清中两者的水平升高与SI-NETs患者癌周组织纤维化明显相关。而FGF是已知的血管内皮细胞刺激因子, 能促进血管新生。此外, KRJ-1细胞自分泌的5-HT也能作用于自身细胞表面的5-HT<sub>2B</sub>受体, 从而促进KRJ-1细胞高分分泌TGF-β1、CTGF和FGF。5-HT还能通过激活KRJ-1细胞内RAS/RAF/ERK信号通路促进SI-NETs肿瘤细胞自身的增殖<sup>[8]</sup>。

**1.2 免疫炎症细胞与肿瘤免疫逃逸** 肿瘤微环境中高水平的细胞因子和趋化因子可以招募并激活多种免疫炎症细胞, 包括巨噬细胞、树突细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等。这些免疫炎症细胞中有些发挥抗肿瘤作用, 而有些则促进肿瘤进展<sup>[10]</sup>。肿瘤抑制性炎症细胞和肿瘤促进性炎症细胞之间的平衡对于肿瘤发展具有重要调控作用。巨噬细胞是微环境中浸润比例最高的免疫炎症细胞, 因此, 其在肿瘤相关炎症过程中发挥最主要的作用。此外, T淋巴细胞也是肿瘤微环境中最常见的免疫炎症细胞<sup>[11]</sup>。免疫炎症细胞可以分泌多种信号分子如EGF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促进肿瘤发展<sup>[12]</sup>。此外, 肿瘤局部的浸润性免疫细胞可以分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解肿瘤细胞外基质, 从而为肿瘤转移和血管新生创造有利的周边微环境<sup>[13]</sup>。在胰岛素瘤转基因小鼠模型中, 研究人员就发现固有免疫细胞能向肿瘤微环境提供MMPs和其他的基质降解酶而促进肿瘤血管形成并加速肿瘤进展<sup>[14]</sup>。肿瘤相关免疫炎症细胞一方面能直接促进肿瘤部位血管新生

而增加肿瘤细胞的营养输送, 另一方面其可以协助肿瘤细胞逃避免疫监视与免疫攻击而增加肿瘤细胞存活。下面就主要肿瘤促进性炎症细胞探讨如下。

**1.2.1 T淋巴细胞:** 肿瘤患者的Th1型免疫常受抑制, 故而Th1型免疫活化的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)作为有效的抗肿瘤免疫效应细胞已成为当今肿瘤免疫治疗的热点。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是一类调节体内自身免疫反应的T细胞亚群, 早期亦称为抑制性T细胞。Tregs可以促进人体自身抗原产生外周耐受, 从而阻碍有效的免疫治疗<sup>[15]</sup>。肿瘤局部浸润性Tregs能抑制效应T细胞的抗肿瘤作用, Tregs细胞数量与中肠NENs患者的肿瘤负荷明显相关<sup>[16]</sup>。中肠NENs患者外周血中循环Tregs数量以及Tregs相关的Th1型免疫抑制细胞因子TGF-β明显增加, 而CTLs的增殖能力以及Th1型免疫促进细胞因子白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-12p70明显下降<sup>[16]</sup>。

**1.2.2 肥大细胞:** 肥大细胞起源于骨髓造血干细胞, 刚进入外周血循环时处于未成熟的状态, 随后其不断成熟并进入外周组织定居。在肿瘤组织中定居的肥大细胞一经活化就可以释放多种介质以参与肿瘤微环境重塑。比如, 肥大细胞能产生类胰蛋白酶、糜蛋白酶而降解肿瘤细胞外基质; 可以释放组胺等血管活性因子而降低血管内皮屏障; 能释放VEGF、FGF、TGF-β等促血管因子而诱导肿瘤微血管新生; 还能向周围基质释放多种炎症免疫细胞因子和趋化因子而重塑肿瘤的免疫炎症微环境<sup>[17,18]</sup>。Soucek等<sup>[19]</sup>从胰岛素瘤转基因小鼠模型中发现, 胰岛β细胞内转录因子Myc的活化能启动肿瘤局部复杂的炎症和血管新生反应, 主要以释放大量的趋化因子和IL-1β为特点。这些趋化因子可以快速招募外周血中肥大细胞、巨噬细胞和中性粒细胞涌入肿瘤微环境, 从而促进胰岛素瘤的血管生成并刺激肿瘤细胞增殖。若缺乏肥大细胞的招募和局部浸润, Myc激活的胰岛β细胞呈现为一种特定的转化表型, 该类肿瘤细胞失去快速的细胞增殖能力以至于无法形成肿瘤实体。这是因为由外周血循环招募至肿瘤局部的肥大细胞能为胰岛素瘤细胞建立和维持一个有利于肿瘤血管新生和肿瘤生长的微环境。同时, 他们还发现采用色苷酸二钠抑制肥大细胞脱颗粒能够明显增加胰岛素瘤细胞的死亡。此外, 酪



氨酸激酶的新型抑制剂PCI-32765也能通过抑制肥大细胞脱颗粒, 而瓦解胰岛素瘤的肿瘤血管网络。以上数据提示, 肿瘤微环境中肥大细胞浸润在维持胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, pNENs)细胞生存中发挥重要作用, 而能抑制肥大细胞脱颗粒的酪氨酸激酶抑制剂也许能成为未来pNENs靶向免疫治疗的有效药物。

**1.2.3 肿瘤相关巨噬细胞:** 外周血循环中的单核细胞被肿瘤细胞招募之后成熟为巨噬细胞并定居于肿瘤组织。依赖于肿瘤微环境中的不同信号分子, 巨噬细胞发生极化分型, 即经典活化的M1型巨噬细胞(type M1 macrophage, M1)和选择性活化的M2型巨噬细胞(type M2 macrophage, M2)。M1所分泌的趋化因子CXCL9、CXCL10能诱导Th1淋巴细胞的浸润, 从而增强机体抗肿瘤免疫活性。而M2通过表达趋化因子CCL17、CCL22和CCL24而招募Tregs, 从而抑制抗肿瘤适应性免疫<sup>[20]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)凭借这种表型转换而最终获得免疫抑制相关的表型, 即M2型, 这对于TAMs促进肿瘤生长至关重要。TAMs的极化分型、增殖和存活依赖于肿瘤微环境当中的集落刺激因子-1(colony-stimulating factor-1, CSF-1)。Pyonteck等<sup>[21]</sup>报道TAMs与pNENs的肿瘤分级和肝转移呈正相关关系。他们还构建了CSF-1表达缺陷的*Csf1*<sup>op/op</sup> RT2小鼠模型, 并发现CSF-1表达缺失会导致pNENs肿瘤微环境中TAMs浸润明显减少, 从而降低了小鼠的累积肿瘤负荷, 包括瘤体内部的血管转化和肿瘤数目。Wei等<sup>[22]</sup>收集了更大规模的pNENs患者临床数据, 发现TAMs浸润与非功能性pNENs患者的术后复发率呈正相关关系。因此, TAMs被推荐作为非功能性pNENs患者术后复发的有效预测指标, 对于临床医师指导非功能性pNENs患者随访具有一定意义。

**1.3 内皮细胞与血管新生** 血管内皮细胞是肿瘤微环境的主要细胞之一, 其与肿瘤微环境中其他细胞之间的相互作用贯穿于肿瘤血管新生的全过程<sup>[23,24]</sup>。肿瘤内血管新生对于肿瘤扩张和转移至关重要, 一方面新生血管可以为肿瘤生长提供必要的营养和氧气; 另一方面, 新生血管也为肿瘤细胞的转移提供通道<sup>[25]</sup>。血管新生是一个需要多种信号分子介导的复杂过程, 而VEGF是最重要的介导者。NENs是血管性肿瘤, 其内部的微血管密度一般比其他类型的肿

瘤要高10倍, 有些情况甚至可以高达30倍<sup>[26-28]</sup>。pNENs高表达VEGF及其相应受体, 而VEGF正是其血管生成的重要驱动因子<sup>[29,30]</sup>。NENs来源的细胞系也被证明具有合成和分泌高水平VEGF的能力<sup>[31]</sup>。VEGF和血管内皮细胞表面的VEGFR的结合促进了NENs肿瘤微环境中内皮细胞增殖、新生血管形成。VEGFR抑制剂舒尼替尼可以减少内皮细胞密度和肿瘤血管的周皮细胞覆盖而延缓RIP1-Tag2转基因小鼠的pNENs肿瘤生长<sup>[32,33]</sup>。Raymond等<sup>[34]</sup>进行的一项随机对照3期临床试验表明, 舒尼替尼能使pNENs患者的无进展生存率提高两倍以上。但是, NENs患者在接受单一抗VEGF-VEGFR靶向治疗后会有一定的耐药性。这是因为抗血管新生的靶向治疗会引发NENs肿瘤内部缺氧并伴随缺氧诱导因子1 $\alpha$ 的高度积累, 从而激活肿瘤局部的缺氧应激表达网络, 其中包括大量促血管生成因子的释放<sup>[35,36]</sup>。在这一耐药性产生过程中, 除肿瘤细胞和血管内皮细胞之外, 肿瘤微环境中其他基质细胞如成纤维细胞、巨噬细胞和炎症细胞成为了促血管生成因子的另一大来源。此外, 血管内皮细胞还能通过VEGFR1招募血管祖细胞至NENs微环境, 以此诱导抗VEGF-VEGFR靶向治疗的获得性耐药<sup>[37]</sup>。pNENs细胞系BON细胞表达并分泌碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)。有效的内皮细胞有丝分裂原bFGF参与了肠道NENs的血管形成反应<sup>[38]</sup>。体外细胞实验<sup>[31,39]</sup>表明, 生长抑素类似物具有较强的抗血管生成作用。一方面其作用于内皮细胞表面的生长抑素受体而抑制内皮细胞增殖; 另一方面抑制肿瘤细胞合成和分泌促血管生成因子VEGF。生长抑素类似物奥曲肽能上调小肠NENs细胞系CNDT2.5细胞内基因*TNFSF15*的转录与蛋白表达。*TNFSF15*基因编码的是血管内皮细胞生长抑制因子(vascular endothelial growth inhibitor, VEGI)。VEGI能通过激活胞内核因子- $\kappa$ B和丝裂素活化蛋白激酶通路而诱导内皮细胞凋亡<sup>[40]</sup>。这也许是生长抑素类似物处理可以有效抑制NENs血管生成的机制之一。体内动物实验<sup>[41]</sup>显示, 奥曲肽能下调NENs移植瘤模型血浆中VEGF、bFGF等促血管生成因子的水平以及肿瘤内部微血管密度。然而, 生长抑素类似物的体内抗血管生成作用到目前为止仍存在争议, 这方面的研究结果

**创新盘点**  
本文较全面地介绍了GEP-NENs的肿瘤微环境, 包括肿瘤微环境中的主要细胞成分、细胞外基质、相关生长因子和嗜铬粒蛋白等。并且结合前期的高通量测序结果, 阐述了细胞外基质重塑在GEP-NENs发病中的作用。

#### 应用要点

本文首次系统地全面地从肿瘤微环境的角度探讨GEP-NENs的发病机制。在基础研究、临床试验数据基础上, 详细介绍了肿瘤微环境中各成分之间的相互作用。这对于科研人员探寻GEP-NENs的发病机制具有一定指导意义。

也是有限的。研究人员认为体内NENs肿瘤微环境中存在着复杂的促血管和抗血管生成网络, 生长抑素类似物无法与微环境中强大的促血管生成因子竞争从而不能发挥有效的抗血管生成作用<sup>[39]</sup>。

## 2 细胞外基质及其重塑

细胞外基质是存在于微环境中的不可溶性复杂混合物, 它由蛋白、蛋白聚糖、黏附性糖蛋白组成<sup>[42]</sup>。正常情况下, 大多数细胞外基质成分是由成纤维细胞合成分泌的, 然而成纤维细胞在肿瘤微环境中转化为肌成纤维细胞, 转化之后的细胞事实上倾向于分泌细胞外基质降解酶。肿瘤特殊微环境形成的首要步骤是重塑细胞外基质, 重塑过程依赖于各种蛋白酶, 最重要的是MMPs。经蛋白酶重塑的细胞外基质促进肿瘤细胞穿越宿主组织屏障, 诱导生长因子释放, 并能增加内皮细胞迁移入基质形成新生血管的能力<sup>[43]</sup>。许多研究表明, NENs对其细胞外基质进行了有效的重塑。乙酰肝素酶能降解NENs的细胞外基质、帮助肿瘤细胞穿透血管内皮, 因此其被认为是NENs侵袭的标志物。研究人员在RIP1-Tag2动物模型中发现, 乙酰肝素酶的表达水平与NENs的肿瘤分期、分级以及肿瘤的转移明显正相关<sup>[44]</sup>。MMP9参与小鼠pNENs模型的早期肿瘤形成过程。此外, 研究人员发现, IL-1 $\beta$ 介导了该pNENs小鼠模型的肿瘤微环境中MMP9的积累<sup>[45]</sup>。组织蛋白酶B直接参与肿瘤微环境中多种成分的降解, 包括纤连蛋白、I/IV型胶原蛋白、层黏连蛋白等细胞外基质蛋白以及E钙黏蛋白等细胞黏附分子。发生MMP9活性缺失的pNENs常伴随肿瘤微环境中蛋白酶谱的改变, 主要表现为补偿性的半胱氨酸组织蛋白酶尤其是组织蛋白酶B的表达上升<sup>[45]</sup>。

我们的前期研究也提示细胞外基质重塑可能是GEP-NENs的潜在致病机制。我们利用3对胃NENs肿瘤组织及相应的癌旁组织进行转录组测序, 全面分析3对样本的转录组, 从中筛选出癌组织和癌旁组织的差异表达基因。对差异基因进行基因本体论分析, 结果显示两组之间存在的差异基因主要参与细胞外基质组成、细胞外基质分解、胶原蛋白分解等生物过程; 差异基因的主要分子功能包括细胞外基质结构性成分、细胞外基质结合、胶

原蛋白结合等; 而差异基因功能主要存在于细胞外区域、细胞外基质(图1)[ $P<0.05$ 、错误发现率 $<0.05$ ]。

## 3 GEP-NENs肿瘤微环境中的主要可溶性因子

**3.1 生长因子** 肿瘤微环境除了细胞成分和细胞外基质蛋白外, 还包含一些可溶性因子, 比如趋化因子、细胞因子和各类生长因子。NENs的生长依赖于高度富集的生长因子和各种下游信号通路。PI3K/AKT/mTOR信号通路在BON细胞中常被激活, mTOR抑制剂依维莫司通过抑制该条信号通路而有效抑制BON细胞增殖。然而, 当BON细胞暴露于富血清培养基时, 依维莫司的生长抑制作用将明显减少。这提示血清中的各类生长因子激活了BON细胞内其他替代性生长信号通路, 从而部分挽救了依维莫司所致的细胞死亡<sup>[46]</sup>。可见, 肿瘤微环境中的各种生长因子对于GEP-NENs肿瘤细胞生存至关重要。下面将主要生长因子介绍如下。

**3.1.1 TGF- $\beta$ :** 3种TGF- $\beta$ , 即TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2和TGF- $\beta$ 3在GEP-NENs肿瘤组织中大量表达。TGF- $\beta$ 的表达来源于肿瘤细胞还是肿瘤微环境中的基质细胞, 这仍需进一步的研究证实。但是pNENs细胞系BON细胞在没有成纤维细胞存在的情况下也能表达并分泌这3种TGF- $\beta$ , 并能在其培养基中检测到TGF- $\beta$ 的活性<sup>[9]</sup>。TGF- $\beta$ 能诱导GEP-NENs肿瘤微环境中细胞外基质的产生与沉积。这是因为TGF- $\beta$ 能上调微环境中胶原蛋白、纤连蛋白和蛋白聚糖表达, 减少胶原酶等蛋白酶表达, 同时促进蛋白酶抑制剂如I型纤溶酶原激活物抑制剂和组织特异性金属蛋白酶抑制剂的表达<sup>[9]</sup>。GEP-NENs肿瘤细胞所分泌的TGF- $\beta$ 1与自身细胞膜上TGF- $\beta$  II型受体结合, 通过磷酸化smad而激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂P21而致肿瘤细胞的G1期阻滞<sup>[47]</sup>。然而, 胃和小肠NENs动物模型实验显示, TGF- $\beta$ 1在体内发挥着与体外细胞实验相互矛盾的生长调控作用。在GEP-NENs动物模型中, 肿瘤细胞会逃离TGF- $\beta$ 的生长抑制作用, 肿瘤发展后期, TGF- $\beta$ 甚至促进NENs生长及转移<sup>[48,49]</sup>。TGF- $\beta$ 1与生长抑素(somatostatin, SST)是GEP-NENs肿瘤微环境中重要的细胞增殖及转移的调控因子。TGF- $\beta$ 与GEP-NENs肿瘤细胞表面的TGF- $\beta$  II型受体结合可以诱导SST的分泌增加以及生

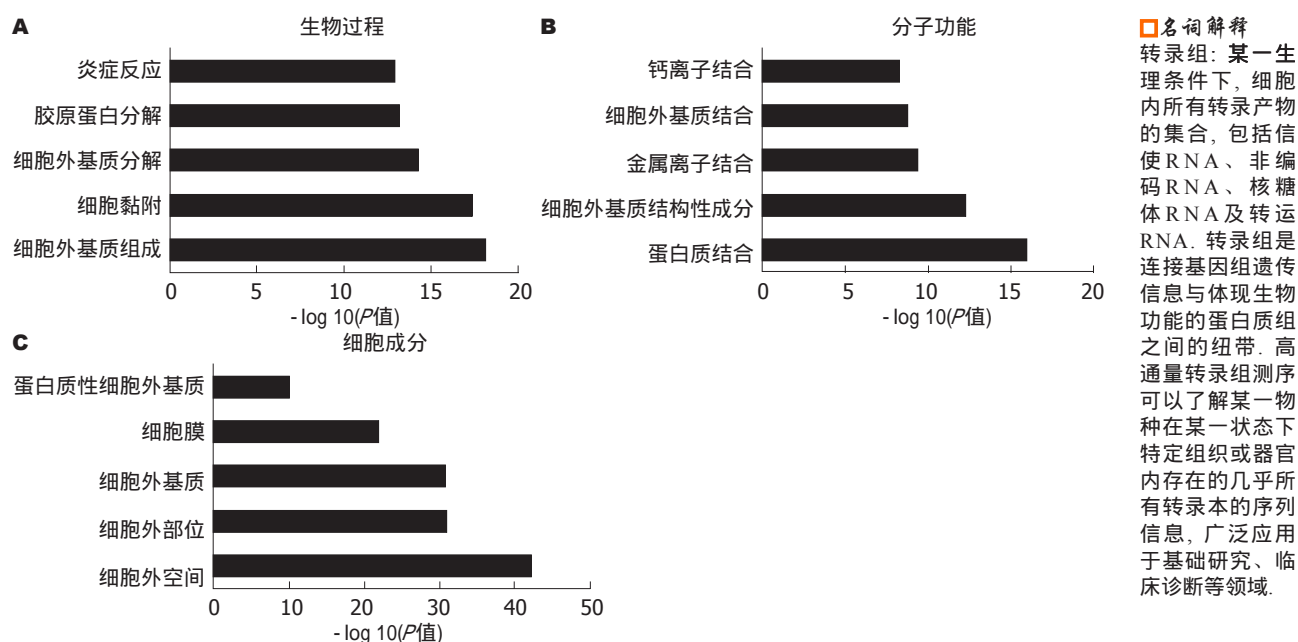


图1 基于胃神经内分泌肿瘤组织与正常癌旁组织之间的差异表达基因的基因本体分析。A: 生物过程分析; B: 分子功能分析; C: 细胞成分分析。纵坐标代表基因功能分类, 横坐标代表相应基因功能分类的统计学显著性。

长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR2)表达上调, 从而激活肿瘤细胞的SST-SSTR2负性生长自分泌环路<sup>[50]</sup>。TGF- $\beta$ -SST关联过程的任何中断都会导致BON细胞发生可逆的神经内分泌间质转化(neuroendocrine-mesenchymal transition, NMT)。NMT表现为神经内分泌标记物如CgA、蛋白基因产物9.5表达缺失, 并伴随间充质细胞标记物如波形蛋白、Twist表达上调。NMT的产生意味着GEP-NENs肿瘤细胞的转移能力增加。研究<sup>[50]</sup>表明, BON细胞经富含TGF- $\beta$ 的胎牛血清处理后, BON细胞形态变得更圆, 细胞间边界变得模糊不清而无法辨别。当用相应抗体中和TGF或SST之后, BON细胞间联系减少并呈现为更加伸展的形态, 同时伴随细胞膜上皮标记物E-钙黏蛋白的表达明显下降。然而, 研究者<sup>[50]</sup>指出TGF- $\beta$ 通过SST-SSTR2所发挥的生长抑制作用是阶段依赖性的, 最终TGF- $\beta$ 会导致GEP-NENs肿瘤细胞的增殖和转移。

**3.1.2 胰岛素样生长因子- I:** 大多数GEP-NENs肿瘤组织表达胰岛素样生长因子- I (insulin-like growth factor- I, IGF- I)和IGF- I受体(insulin-like growth factor- I receptor, IGF I R)。pNENs细胞系BON细胞也表达IGF I R并分泌其配体IGF- I。在无血清培养基中, 由BON细胞内源性分泌的IGF- I作用于自身细胞膜表面的IGF I R从而刺激细胞生长。BON细胞依赖于自分泌IGF- I环路而调控细胞的基础神经内分泌水平。例如, 在培养基中外源性加入IGF- I能促进BON细胞的CgA分泌。BON细胞还能分泌胰岛素样生长因子结合蛋白-2, 它能与IGF- I结合而延长其半衰期从而促进BON细胞的IGF- I自分泌作用<sup>[51]</sup>。

**3.1.3 CTGF:** CTGF可以促进小肠NENs细胞系KRJ-1和胃NENs转基因小鼠模型的肿瘤细胞生长<sup>[52,53]</sup>。临床上, 肿瘤局部和患者外周血中CTGF水平与GEP-NENs的恶性程度密切相关<sup>[5]</sup>。此外, CTGF还是GEP-NENs相关纤维化的重要介导者<sup>[8]</sup>。

**3.2 CgA** GEP-NENs以分泌多种肽类激素和生物活性胺类物质为特点。pNENs细胞系BON细胞能合成和分泌多种生物活性分子入周边微环境, 包括CgA、5-HT、突触素、神经降压素和神经特异性酯酶。CgA是储存于大多数正常神经内分泌细胞和瘤性神经内分泌细胞分泌囊泡中的可溶性酸性糖蛋白。某些NENs患者的肿瘤细胞释放异常量CgA入肿瘤微环境从而使得患者血循环中CgA高达100-500 nmol/L<sup>[54]</sup>。循环CgA是诊断多种NENs的敏感标记物<sup>[55]</sup>。CgA及其片段可以影响肿瘤微环境的多种细胞成分, 包括成纤维细胞和内皮细胞。CgA能参与调节多种内皮细胞特征, 如血管渗透, 炎症和血管生成。系统性给予小鼠低剂量人源性CgA或者由基因工程小鼠肿瘤自身产生的内源性CgA可以

泌IGF- I环路而调控细胞的基础神经内分泌水平。例如, 在培养基中外源性加入IGF- I能促进BON细胞的CgA分泌。BON细胞还能分泌胰岛素样生长因子结合蛋白-2, 它能与IGF- I结合而延长其半衰期从而促进BON细胞的IGF- I自分泌作用<sup>[51]</sup>。



# □ 同行评价

本文对胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境进行了综述, 主要介绍了微环境中的细胞成分及分泌蛋白等, 对从事该研究的科研人员具有一定的参考意义。

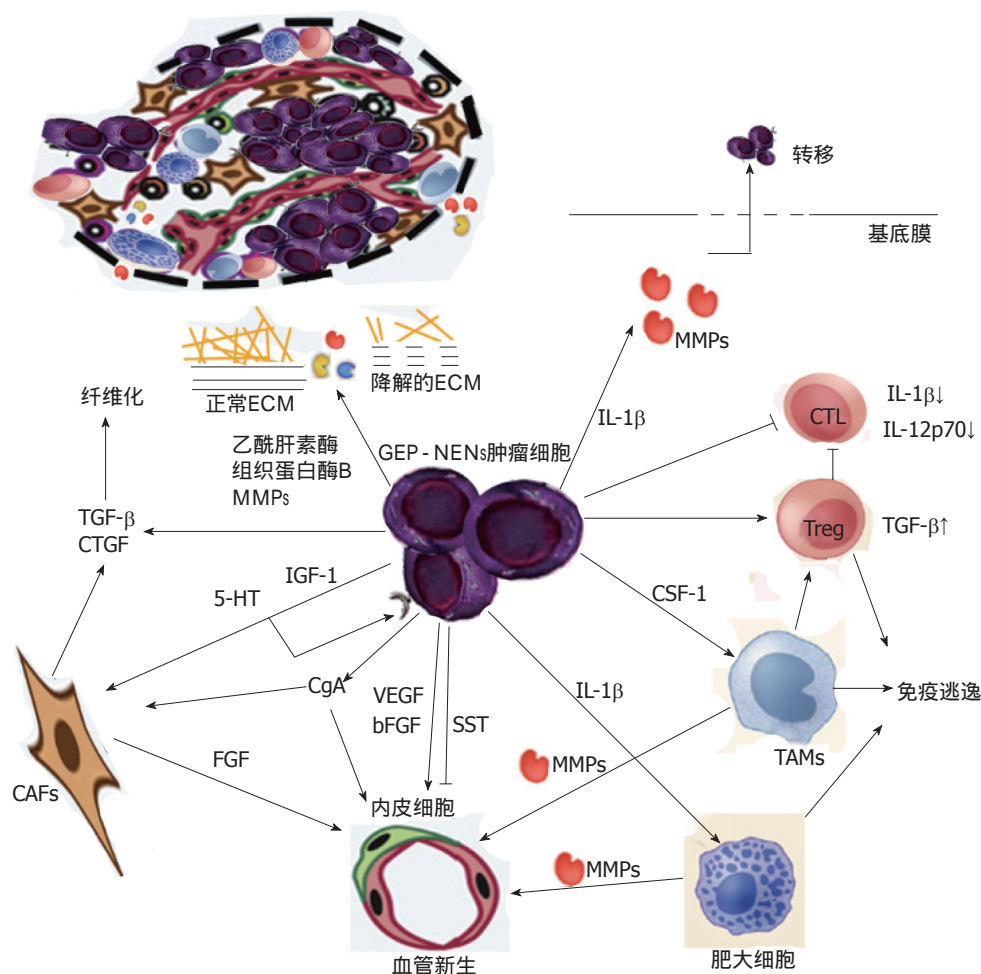


图 2 胃肠胰神经内分泌肿瘤的肿瘤微环境. GEP-NENs肿瘤细胞与其周围微环境双向互动: 肿瘤相关成纤维细胞参与GEP-NENs肿瘤组织纤维化; 调节性T细胞、巨噬细胞和肥大细胞等免疫炎症细胞协助肿瘤细胞逃避宿主的免疫攻击; 各种细胞因子促进内皮细胞迁移并增加血管新生; 肿瘤细胞依赖于基质降解酶类降解细胞外基质, 借此获得突破基底膜而转移的能力. GEP-NENs: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; TGF: 转化生长因子; CTGF: 结缔组织生长因子; FGF: 成纤维细胞生长因子; IL: 白介素; VEGF: 血管内皮生长因子; 5-HT: 5-羟色胺; IGF: 胰岛素样生长因子; CgA: 嗜铬粒蛋白A; SST: 生长抑素; bFGF: 碱性成纤维生长因子; ECM: 细胞外基质; MMPs: 基质金属蛋白酶; CSF: 集落刺激因子; CAFs: 肿瘤相关成纤维细胞; TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞; CTL: 细胞毒性T细胞; Treg: 调节性T细胞。

阻止肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)诱导的血管渗透<sup>[56]</sup>. 4-40 nmol/L的CgA足以在体外抑制TNF所致的内皮细胞通透性增加. CgA是生物活性肽血管生成抑制素I(vasostatin-I, VS-I)的前体, 研究发现VS-I可以在负瘤小鼠体内抑制由VEGF激活的一系列作用, 例如内皮细胞生长、迁移、新生血管萌芽和毛细血管样结构形成, 这提示VS-I具有抗血管生成作用<sup>[57]</sup>. CgA通过与纤溶酶原/纤溶酶系统之间的相互作用而调控肿瘤微环境中成纤维细胞的黏附及功能. 例如, 从人嗜铬细胞瘤分离得到的CgA能抑制人和鼠成纤维细胞黏附至由胶原蛋白I、胶原蛋白IV、纤连蛋白或小牛血清包被的培养皿. 用血纤维蛋白溶酶水解CgA之后能明显减少其在纤连蛋白依赖性成纤维细胞黏附试验中

的抗黏附活性, 此现象与CgA经蛋白水解之后释放促成纤维细胞黏附片段VS-I有关<sup>[58]</sup>.

## 4 结论

GEP-NENs肿瘤微环境当中的肿瘤细胞、基质组织和细胞外基质间存在着丰富而复杂的相互作用. 凭借于这些精密调控的相互作用, GEP-NENs肿瘤细胞获得恶性转化能力, 并且塑造了利于肿瘤生长转移的周边环境. CAFs参与GEP-NENs肿瘤组织纤维化过程; 免疫炎症细胞亚群之间的相互制衡使得GEP-NENs肿瘤细胞免受宿主的免疫攻击; 内皮细胞在各种细胞因子的作用下发生迁移并促进微环境内血管新生; GEP-NENs肿瘤细胞依赖于基质降解酶重塑细胞外基质, 借此获得生长转移的

优势微环境; 基质中的可溶性生长因子与肿瘤微环境中各类细胞的表面受体结合而影响GEP-NENs肿瘤细胞生长、转移和分泌(图2)。尽管, 关于GEP-NENs肿瘤微环境的研究不少, 但是微环境当中仍有许多的细胞、细胞表面受体、可溶性分子等没有得到充分的研究, 特别是其中的相应机制不甚明确。目前许多研究发现和验证GEP-NENs肿瘤微环境中的治疗靶点, 但肿瘤微环境复杂多变且异质性强, 它们的临床应用价值有待进一步商榷。对于肿瘤微环境的充分理解将会引导人们将目光投放于与肿瘤密不可分的周边微环境, 这将为GEP-NENs的治疗提供新的线索和思路。

## 5 参考文献

- Witz IP. The tumor microenvironment: the making of a paradigm. *Cancer Microenviron* 2009; 2 Suppl 1: 9-17 [PMID: 19701697 DOI: 10.1007/s12307-009-0025-8]
- Spaw M, Anant S, Thomas SM. Stromal contributions to the carcinogenic process. *Mol Carcinog* 2017; 56: 1199-1213 [PMID: 27787930 DOI: 10.1002/mc.22583]
- Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 21-48 [PMID: 26614367 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.08.006]
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- Kidd M, Schimmack S, Lawrence B, Alaimo D, Modlin IM. EGFR/TGF $\alpha$  and TGF $\beta$ /CTGF Signaling in Neuroendocrine Neoplasia: Theoretical Therapeutic Targets. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 35-44 [PMID: 22710195 DOI: 10.1159/000334891]
- Shiga K, Hara M, Nagasaki T, Sato T, Takahashi H, Takeyama H. Cancer-Associated Fibroblasts: Their Characteristics and Their Roles in Tumor Growth. *Cancers (Basel)* 2015; 7: 2443-2458 [PMID: 26690480 DOI: 10.3390/cancers7040902]
- Mukaida N, Sasaki S. Fibroblasts, an inconspicuous but essential player in colon cancer development and progression. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5301-5316 [PMID: 27340347 DOI: 10.3748/wjg.v22.i23.5301]
- Svejda B, Kidd M, Giovinazzo F, Eltawil K, Gustafsson BI, Pfragner R, Modlin IM. The 5-HT(2B) receptor plays a key regulatory role in both neuroendocrine tumor cell proliferation and the modulation of the fibroblast component of the neoplastic microenvironment. *Cancer* 2010; 116: 2902-2912 [PMID: 20564397 DOI: 10.1002/cncr.25049]
- Beauchamp RD, Coffey RJ Jr, Lyons RM, Perkett EA, Townsend CM Jr, Moses HL. Human carcinoid cell production of paracrine growth factors that can stimulate fibroblast and endothelial cell growth. *Cancer Res* 1991; 51: 5253-5260 [PMID: 1913648]
- Banat GA, Tretyn A, Pullamsetti SS, Wilhelm J, Weigert A, Olesch C, Ebel K, Stiewe T, Grimminger F, Seeger W, Fink L, Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS One* 2015; 10: e0139073 [PMID: 26413839 DOI: 10.1371/journal.pone.0139073]
- Wang H, Chen L. Tumor microenvironment and hepatocellular carcinoma metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 43-48 [PMID: 23855295 DOI: 10.1111/jgh.12091]
- DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 309-316 [PMID: 20405169 DOI: 10.1007/s10555-010-9223-6]
- Keskinov AA, Shurin MR. Myeloid regulatory cells in tumor spreading and metastasis. *Immunobiology* 2015; 220: 236-242 [PMID: 25178934 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.07.017]
- Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8: 299-309 [PMID: 16226705 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.09.005]
- Frydrychowicz M, Boruckowski M, Kolecka-Bednarczyk A, Dworacki G. The dual role of Treg in cancer. *Scand J Immunol* 2017 Sep 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28941312 DOI: 10.1111/sji.12615]
- Vikman S, Sommaggio R, De La Torre M, Oberg K, Essand M, Giandomenico V, Loskog A, Totterman TH. Midgut carcinoid patients display increased numbers of regulatory T cells in peripheral blood with infiltration into tumor tissue. *Acta Oncol* 2009; 48: 391-400 [PMID: 18855160 DOI: 10.1080/02841860802438495]
- de Souza Junior DA, Santana AC, da Silva EZ, Oliver C, Jamur MC. The Role of Mast Cell Specific Chymases and Trypsins in Tumor Angiogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 142359 [PMID: 26146612 DOI: 10.1155/2015/142359]
- Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast Cell: A Multi-Functional Master Cell. *Front Immunol* 2016; 6: 620 [PMID: 26779180 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620]
- Soucek L, Buggy JJ, Kortlever R, Adimoolam S, Monclús HA, Allende MT, Swigart LB, Evan GI. Modeling pharmacological inhibition of mast cell degranulation as a therapy for insulinoma. *Neoplasia* 2011; 13: 1093-1100 [PMID: 22131884 DOI: 10.1593/neo.11980]
- Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch Pharm Res* 2016; 39: 1588-1596 [PMID: 27562774 DOI: 10.1007/s12272-016-0820-y]
- Pyonteck SM, Gadea BB, Wang HW, Gocheva V, Hunter KE, Tang LH, Joyce JA. Deficiency of the macrophage growth factor CSF-1 disrupts pancreatic neuroendocrine tumor development. *Oncogene* 2012; 31: 1459-1467 [PMID: 21822305 DOI: 10.1038/onc.2011.337]
- Wei IH, Harmon CM, Arcerito M, Cheng DF,

- Minter RM, Simeone DM. Tumor-associated macrophages are a useful biomarker to predict recurrence after surgical resection of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2014; 260: 1088-1094 [PMID: 25389924 DOI: 10.1097/sla.0000000000000262]
- 23 Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. *Cancer Cell* 2009; 15: 167-170 [PMID: 19249675 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.02.007]
- 24 Maishi N, Hida K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis. *Cancer Sci* 2017; 108: 1921-1926 [PMID: 28763139 DOI: 10.1111/cas.13336]
- 25 Forster JC, Harriss-Phillips WM, Douglass MJ, Bezak E. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. *Hypoxia* (Auckl) 2017; 5: 21-32 [PMID: 28443291 DOI: 10.2147/hps.133231]
- 26 Marion-Audibert AM, Barel C, Gouysse G, Dumortier J, Pilleul F, Pourreyron C, Hervieu V, Poncet G, Lombard-Bohas C, Chayvialle JA, Partensky C, Scoazec JY. Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 1094-1104 [PMID: 14517793 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01198-3]
- 27 Couvelard A, O'Toole D, Turley H, Leek R, Sauvanet A, Degott C, Ruzsniowski P, Belghiti J, Harris AL, Gatter K, Pezzella F. Microvascular density and hypoxia-inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumours: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumour progression. *Br J Cancer* 2005; 92: 94-101 [PMID: 15558070 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602245]
- 28 Takahashi Y, Akishima-Fukasawa Y, Kobayashi N, Sano T, Kosuge T, Nimura Y, Kanai Y, Hiraoka N. Prognostic value of tumor architecture, tumor-associated vascular characteristics, and expression of angiogenic molecules in pancreatic endocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 187-196 [PMID: 17200354 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1408]
- 29 Inoue M, Hager JH, Ferrara N, Gerber HP, Hanahan D. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. *Cancer Cell* 2002; 1: 193-202 [PMID: 12086877 DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00031-4]
- 30 Capozzi M, VON Arx C, DE Divitiis C, Ottaiano A, Tatangelo F, Romano GM, Tafuto S; (On behalf of ENETS Center of Excellence Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors in Naples, Italy). Antiangiogenic Therapy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res* 2016; 36: 5025-5030 [PMID: 27798861 DOI: 10.21873/anticancer.11071]
- 31 Villaume K, Blanc M, Gouysse G, Walter T, Couderc C, Nejari M, Vercherat C, Cordier-Bussat M, Roche C, Scoazec JY. VEGF secretion by neuroendocrine tumor cells is inhibited by octreotide and by inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 268-278 [PMID: 20389030 DOI: 10.1159/000289569]
- 32 Pietras K, Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose "chemo-switch" regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 939-952 [PMID: 15557593 DOI: 10.1200/jco.2005.07.093]
- 33 Yao VJ, Sennino B, Davis RB, Christensen J, Hu-Lowe D, Roberts G, McDonald DM. 78 POSTER Combined anti-VEGFR and anti-PDGFR actions of sunitinib on blood vessels in preclinical tumor models. *EJC Suppl* 2006; 4: 27-28 [DOI: 10.1016/s1359-6349(06)70084-2]
- 34 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513 [PMID: 21306237 DOI: 10.1056/NEJMoa1003825]
- 35 Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932-936 [PMID: 16355210 DOI: 10.1038/nature04478]
- 36 Páez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Viñals F, Inoue M, Bergers G, Hanahan D, Casanovas O. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220-231 [PMID: 19249680 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.027]
- 37 Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, Chung D, Delle Fave G, Denèfle P, Harris P, Khan MS, Kulke MH, Scarpa A, Tang LH, Wiedenmann B. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2842-2849 [PMID: 23459719 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-3458]
- 38 Abraham JA, Mergia A, Whang JL, Tumolo A, Friedman J, Hjerrild KA, Gospodarowicz D, Fiddes JC. Nucleotide sequence of a bovine clone encoding the angiogenic protein, basic fibroblast growth factor. *Science* 1986; 233: 545-548 [PMID: 2425435 DOI: 10.1126/science.2425435]
- 39 Walter T, Hommell-Fontaine J, Gouysse G, Pourreyron C, Nejari M, Villaume K, Causseret S, Hervieu V, Poncet G, Roche C, Scoazec JY. Effects of somatostatin and octreotide on the interactions between neoplastic gastroenteropancreatic endocrine cells and endothelial cells: a comparison between in vitro and in vivo properties. *Neuroendocrinology* 2011; 94: 200-208 [PMID: 21677423 DOI: 10.1159/000328134]
- 40 Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghir A, Luque RM, Demoulin JB, Castaño JP, Öberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One* 2012; 7: e48411 [PMID: 23119007 DOI: 10.1371/journal.pone.0048411]
- 41 Koizumi M, Onda M, Tanaka N, Seya T, Yamada T, Takahashi Y. Antiangiogenic effect of octreotide inhibits the growth of human rectal neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2002; 65: 200-206 [PMID: 12239460 DOI: 10.1159/000063822]
- 42 Insua-Rodríguez J, Oskarsson T. The extracellular matrix in breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 41-55 [PMID: 26743193 DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.017]
- 43 Jabłońska-Trypuc A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer



- drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016; 31: 177-183 [PMID: 27028474 DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620]
- 44 Hunter KE, Palermo C, Kester JC, Simpson K, Li JP, Tang LH, Klimstra DS, Vlodavsky I, Joyce JA. Heparanase promotes lymphangiogenesis and tumor invasion in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncogene* 2014; 33: 1799-1808 [PMID: 23644656 DOI: 10.1038/onc.2013.142]
  - 45 Shchors K, Nozawa H, Xu J, Rostker F, Swigart-Brown L, Evan G, Hanahan D. Increased invasiveness of MMP-9-deficient tumors in two mouse models of neuroendocrine tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 502-513 [PMID: 22391572 DOI: 10.1038/onc.2012.60]
  - 46 Zitzmann K, De Toni EN, Brand S, Göke B, Meinecke J, Spötl G, Meyer HH, Auernhammer CJ. The novel mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) induces antiproliferative effects in human pancreatic neuroendocrine tumor cells. *Neuroendocrinology* 2007;85: 54-60 [PMID: 17310129 DOI: 10.1159/000100057]
  - 47 Wimmel A, Wiedenmann B, Rosewicz S. Autocrine growth inhibition by transforming growth factor beta-1 (TGFbeta-1) in human neuroendocrine tumour cells. *Gut* 2003; 52: 1308-1316 [PMID: 12912863 DOI: 10.1136/gut.52.9.1308]
  - 48 Kidd M, Modlin IM, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC, Chan AK, Camp RL, Mane SM. Small bowel carcinoid (enterochromaffin cell) neoplasia exhibits transforming growth factor-beta1-mediated regulatory abnormalities including up-regulation of C-Myc and MTA1. *Cancer* 2007; 109: 2420-2431 [PMID: 17469181 DOI: 10.1002/cncr.22725]
  - 49 Zhang L, Sato E, Amagasaki K, Nakao A, Naganuma H. Participation of an abnormality in the transforming growth factor-beta signaling pathway in resistance of malignant glioma cells to growth inhibition induced by that factor. *J Neurosurg* 2006;105: 119-128 [PMID: 16871886 DOI: 10.3171/jns.2006.105.1.119]
  - 50 Leu FP, Nandi M, Niu C. The effect of transforming growth factor beta on human neuroendocrine tumor BON cell proliferation and differentiation is mediated through somatostatin signaling. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1029-1042 [PMID: 18567806 DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-07-2073]
  - 51 von Wichert G, Jehle PM, Hoefflich A, Koschnick S, Dralle H, Wolf E, Wiedenmann B, Boehm BO, Adler G, Seufferlein T. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 2000; 60: 4573-4581 [PMID: 10969809]
  - 52 Siddique ZL, Drozdov I, Floch J, Gustafsson BI, Stunes K, Pfragner R, Kidd M, Modlin IM. KRJ-I and BON cell lines: defining an appropriate enterochromaffin cell neuroendocrine tumor model. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 458-470 [PMID: 19295186 DOI: 10.1159/000209330]
  - 53 Syder AJ, Karam SM, Mills JC, Ippolito JE, Ansari HR, Farook V, Gordon JI. A transgenic mouse model of metastatic carcinoma involving transdifferentiation of a gastric epithelial lineage progenitor to a neuroendocrine phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4471-4476 [PMID: 15070742 DOI: 10.1073/pnas.0307983101]
  - 54 O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1145-1151 [PMID: 3007986 DOI: 10.1056/NEJM198605013141803]
  - 55 Tóke J, Cziráj G, Tóth M, Rácz K, Patócs A. Significance of biochemical markers in the diagnosis of neuroendocrine tumours and for the follow-up of patients. *Orv Hetil* 2014; 155: 1775-1782 [PMID: 25362640 DOI: 10.1556/OH.2014.30035]
  - 56 Ferrero E, Scabini S, Magni E, Foglieni C, Belloni D, Colombo B, Curnis F, Villa A, Ferrero ME, Corti A. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage. *FASEB J* 2004; 18: 554-556 [PMID: 14734634 DOI: 10.1096/fj.03-0922fje]
  - 57 Belloni D, Scabini S, Foglieni C, Veschini L, Giazzone A, Colombo B, Fulgenzi A, Helle KB, Ferrero ME, Corti A, Ferrero E. The vasostatin-I fragment of chromogranin A inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation and migration. *FASEB J* 2007; 21: 3052-3062 [PMID: 17566084 DOI: 10.1096/fj.06-6829com]
  - 58 Colombo B, Longhi R, Marini C, Magni F, Cattaneo A, Yoo SH, Curnis F, Corti A. Cleavage of chromogranin A N-terminal domain by plasmin provides a new mechanism for regulating cell adhesion. *J Biol Chem* 2002; 277: 45911-45919 [PMID: 12297497 DOI: 10.1074/jbc.M202637200]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



## 图文式健康教育对老年ERCP术患者的影响

陈 艳

### □背景资料

图文式健康教育采用图片和文字相结合的方式, 使教育内容更直观, 易于理解。本文研究图文式健康教育在老年患者内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术中的应用效果, 为行ERCP术老年患者的健康教育提高依据。

陈艳, 天津市南开医院内镜诊疗中心 天津市 300100

陈艳, 主管护师, 主要从事内镜方向的研究。

作者贡献分布: 本文由陈艳独立完成。

通讯作者: 陈艳, 主管护师, 300100, 天津市南开区三纬路102号, 天津市南开医院内镜诊疗中心。b88679595@126.com  
电话: 022-27435890

收稿日期: 2017-09-17

修回日期: 2017-10-18

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-11-18

### Influence of graphic health education on elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Yan Chen

Yan Chen, Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Yan Chen, Nurse-in-Charge, Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, Tianjin Nankai Hospital, 102 Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. b88679595@126.com

Received: 2017-09-17

Revised: 2017-10-18

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-11-18

### Abstract

#### AIM

To observe the influence of graphic health education on elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

### METHODS

One thousand and two hundred elderly patients who underwent ERCP at our hospital from January 2016 to June 2017 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 600 cases in each group. Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given graphic health education. The physiological indexes, Self-rating Anxiety Scale (SAS) score, Self-rating Depression Scale (SDS) score, Visual Analogue Scale (VAS) score, and nursing satisfaction degree were compared between the two groups.

### RESULTS

Diastolic blood pressure, systolic blood pressure, heart rate, and respiratory rate were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before the intervention, SAS, SDS, and VAS scores were similar between the two groups. After intervention, SAS, SDS, and VAS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The percentages of patients with knowledge on the disease, diet, activity, drugs, and other ERCP related aspects were significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The education time was significantly shorter and the nursing satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), although the complication rates of the two groups was similar.

### CONCLUSION

Graphic health education among elderly patients undergoing ERCP can significantly relieve anxiety, reduce physiological index fluctuations,

### □同行评议者

孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部; 滕莉, 副主任护师, 武汉市中心医院胃肠外科; 俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

and improve patients' health knowledge level and nursing satisfaction

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

Key Words: Graphic health education; Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; Elderly; Anxiety

Chen Y. Influence of graphic health education on elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2906-2910 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2906.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2906>

## 摘要

### 目的

研究图文式健康教育在老年患者内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术中的应用及对患者焦虑程度的影响。

### 方法

选择2016-01/2017-06在天津市南开医院接受ERCP手术的老年患者1200例。用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各600例, 对照组患者给予常规健康教育, 观察组患者在对照组的基础上采用图文式健康教育。比较两组患者的生命体征、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分、视觉模拟评分法(visual Analogue Scale, VAS)评分、护理满意度等。

### 结果

观察组患者的舒张压、收缩压、心率和呼吸次数分别为129.47 mmHg±12.95 mmHg、83.26 mmHg±7.83 mmHg、78.63次/min±5.49次/min和19.73次/min±2.26次/min, 均低于对照组( $P<0.05$ )。干预前两组患者的SAS、SDS和VAS评分相近( $P>0.05$ ), 干预后观察组患者的SAS、SDS和VAS评分分别为31.36分±5.72分、30.42分±6.01分和4.17分±1.19分, 均低于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者疾病知识、饮食、活动、药物等ERCP相关知识的掌握例数分别为573例(95.50%)、546例(91.00%)、562例(93.67%)和578例(96.33%), 高于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者的宣教时间为6.12 min±2.73 min, 短于对照组, 护理满意度为96.67%, 高于对照组( $P<0.05$ ), 两组患者的并发症发生率相近( $P>0.05$ )。

## 结论

在行ERCP手术的老年患者中应用图文式健康教育可以明显缓解患者的焦虑情绪, 减轻患者生理指标的波动, 提高患者对健康知识的掌握程度和护理满意度, 值得在临床推广。

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

关键词: 图文式健康教育; 经内镜逆行胰胆管造影术; 老年; 焦虑

**核心提要:** 本文研究图文式健康教育在老年患者内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)中的应用及对患者生命体征、焦虑程度的影响, 发现在行ERCP手术的老年患者中应用图文式健康教育可以明显缓解患者的焦虑情绪, 减轻患者生理指标的波动, 提高患者对健康知识的掌握程度和护理满意度。

陈艳. 图文式健康教育对老年ERCP术患者的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2906-2910 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2906.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2906>

## 0 引言

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是胰胆管疾病常用的诊断方法, 造影剂在内镜的引导下注入经十二指肠乳头的导管, 可以清晰显示胰胆管部位<sup>[1]</sup>。内镜下支架植入术、内镜下鼻胆管引流术、内镜下十二指肠乳头括约肌切开取石术等是在ERCP基础上发展而来的, 大大提高了胰胆疾病的诊治水平, ERCP的成功率高达95%<sup>[2,3]</sup>。ERCP具有创伤小的优点, 可仍属于手术的范畴, 患者容易产生焦虑、紧张、恐惧等负面情绪, 出现血压、心率等生命体征的变化, 影响手术效果<sup>[4]</sup>。健康教育在临床护理中占有重要的地位, 可以提高患者对疾病的了解, 缓解不良情绪, 加强自我护理意识, 但是传统的健康教育以说教性教育为主, 效果较差<sup>[5]</sup>。本文研究图文式健康教育在老年患者ERCP术中的应用及对患者焦虑程度的影响, 现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2016-01/2017-06在天津市南开医院接受ERCP手术的老年患者1200例。纳入标

## □ 相关报道

有研究表明图文式临床护理路径在ERCP、2型糖尿病、脑梗死等患者的护理方面均有较好的效果, 可以提高患者对疾病的认知。



应用要点

本文研究图文式健康教育在老年患者ERCP术中的应用效果,为行ERCP术老年患者的健康教育提高依据。

表 1 两组患者的生命体征比较(mean ± SD)

分组	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/min)	呼吸(次/min)
对照组	143.18 ± 15.26	86.24 ± 8.51	88.42 ± 7.93	22.87 ± 2.85
观察组	129.47 ± 12.95	83.26 ± 7.83	78.63 ± 5.49	19.73 ± 2.26
t值	16.779	6.312	24.863	21.146
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

准: (1)患者第一次行ERCP手术; (2)患者年龄 ≥60岁; (3)患者无智力障碍; (4)患者家属知情同意。排除标准: (1)合并精神疾病的患者; (2)合并严重并发症的患者; (3)合并沟通障碍的患者; (4)合并严重心、肾、肝等疾病的患者。经医院伦理委员会批准,共纳入符合标准的患者1200例,用随机数表法分为两组,对照组和观察组各600例。对照组男351例,女249例,年龄60-78岁,平均年龄67.29岁±5.13岁;文化程度:初中及以下238例,高中281例,大学及以上81例;职业:工人235例,农民138例,公务员103例,教师51例,其他73例;病因:胆总管结石292例,胆总管良性狭窄116例,急性化脓梗阻性胆管炎51例,胆源性胰腺炎43例,其他98例。观察组男348例,女252例,年龄60-79岁,平均年龄67.36岁±5.09岁;文化程度:初中及以下232例,高中279例,大学及以上89例;职业:工人237例,农民141例,公务员98例,教师52例,其他72例;病因:胆总管结石287例,胆总管良性狭窄119例,急性化脓梗阻性胆管炎48例,胆源性胰腺炎47例,其他99例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 宣教: 对照组患者入院后给予常规的健康教育,在病房进行面对面口头语言宣教。观察组患者给予图文式健康教育,制作图文式健康教育手册,将关键知识点制成通俗易懂的彩图,可供患者学习翻阅。组织患者集中观看ERCP的相关视频,结合图文式健康教育手册向患者讲解相关知识。内容包括疾病知识、术前准备、饮食、活动、药物、手术过程等,看完后询问患者是否掌握了要点内容,并进行检查,直至患者掌握为止。

1.2.2 观察指标: (1)患者进入手术间,全麻前检测收缩压、舒张压、心率和呼吸; (2)采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评价患者的焦虑、抑郁情绪,得分为0-100分,

分数越高表示患者的焦虑、抑郁情绪越严重,采用视觉模拟量表(visual Analogue Scale, VAS)评价患者的疼痛感,得分为0-10分,分数越高表示患者的疼痛感越强; (3)统计两组患者ERCP相关知识的认知情况,包括疾病知识、饮食、活动和药物; (4)统计两组患者的宣教时间、护理满意度和并发症的发生情况。

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析,计量资料用mean±SD表示,用t检验,计数资料以百分比或率表示,用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的生命体征比较 观察组患者的舒张压、收缩压、心率和呼吸次数分别为129.47 mmHg±12.95 mmHg、83.26 mmHg±7.83 mmHg、78.63次/min±5.49次/min和19.73次/min±2.26次/min,均低于对照组( $P<0.05$ ,表1)。

2.2 两组患者的SAS、SDS和VAS评分比较 干预前两组患者的SAS、SDS和VAS评分相近( $P>0.05$ ),干预后观察组患者的SAS、SDS和VAS评分分别为31.36分±5.72分、30.42分±6.01分和4.17分±1.19分,均低于对照组( $P<0.05$ ,表2)。

2.3 两组患者ERCP相关知识的认知情况比较 观察组患者疾病知识、饮食、活动、药物等ERCP相关知识的掌握例数分别为573例(95.50%)、546例(91.00%)、562例(93.67%)和578例(96.33%),高于对照组( $P<0.05$ ,表3)。

2.4 两组患者的宣教时间、护理满意度及并发症比较 观察组患者的宣教时间为6.12 min±2.73 min,短于对照组,护理满意度为96.67%,高于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的并发症发生率相近( $P>0.05$ ,表4)。

3 讨论

ERCP是肝胆疾病诊断和治疗的安全可靠的方法

表 2 两组患者的SAS、SDS和VAS评分比较(mean ± SD, 分)

分组	时间	SAS评分	SDS评分	VAS评分
对照组	干预前	50.16 ± 7.04	51.72 ± 7.38	8.93 ± 0.91
	干预后	41.27 ± 6.28 <sup>a</sup>	41.95 ± 6.24 <sup>a</sup>	5.84 ± 1.26 <sup>a</sup>
观察组	干预前	50.41 ± 6.92	51.94 ± 7.25	8.96 ± 0.85
	干预后	31.36 ± 5.72 <sup>ac</sup>	30.42 ± 6.01 <sup>ac</sup>	4.17 ± 1.19 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; VAS: 视觉模拟评分法.

表 3 两组患者ERCP相关知识的认知情况比较( $n = 600, n(\%)$ )

分组	疾病知识	饮食	活动	药物
对照组	472 (78.67)	441 (73.50)	457 (76.17)	509 (84.83)
观察组	573 (95.50)	546 (91.00)	562 (93.67)	578 (96.33)
$\chi^2$ 值	75.575	62.931	71.731	46.513
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组患者的宣教时间、护理满意度及并发症比较( $n = 600$ )

分组	宣教时间(mean ± SD, min)	护理满意度 $n(\%)$	并发症 $n(\%)$
对照组	8.51 ± 3.95	512 (85.33)	37 (6.17)
观察组	6.12 ± 2.73	580 (96.67)	23 (3.83)
$t/\chi^2$ 值	12.192	47.049	3.439
$P$ 值	0.000	0.000	0.064

法, 具有快速、简便、创伤小、并发症少的优点, 但是患者及其家属对该技术的了解较少, 难免存在恐惧的心理<sup>[6,7]</sup>. 而且ERCP的操作难度较高, 需要将十二指肠镜经咽喉、食管插入胰管, 对胃肠道刺激较大, 焦虑恐惧等不良情绪会影响十二指肠乳头平滑肌的活动度, 影响手术的正常进行<sup>[8]</sup>.

本文研究结果显示, 观察组患者的舒张压、收缩压、心率和呼吸次数均低于对照组( $P < 0.05$ ). 观察组患者的宣教时间短于对照组, 护理满意度高于对照组( $P < 0.05$ ), 两组患者的并发症发生率相近( $P > 0.05$ ). 健康教育是护理的重要组成部分, 临床健康教育的覆盖率达100%, 但是患者对健康知识的掌握程度却不高. 目前传统的健康教育多是以单纯的口头讲解为主, 在进行宣教时, 容易出现偏差和遗漏, 影响教育效果. 老年患者对新技术的了解有限, 且对自身疾病缺少基础的认知, 担忧自身疾病对家庭造成影响等, 反而会加重患者的病情, 给患者带来负面情绪, 影响手术效果<sup>[9]</sup>. 而

且老年患者的心智呈衰退趋势, 对一些医学名词缺乏概念, 传统的健康教育对老年患者的作用有限, 而图文式健康教育采用图片和文字相结合的方式, 使教育内容更直观, 易于理解<sup>[10,11]</sup>. ERCP是内镜的微创手术, 患者对手术了解较少, 容易产生恐惧心理, 影响患者的血压、心率等, 影响手术的进行<sup>[12]</sup>. 图文式健康教育可以直观的为患者展示ERCP的主要过程, 帮助患者理解, 消除焦虑、紧张等不良情绪, 从而稳定生理指标. 而且图文式健康教育更为生动活泼, 容易获得老年患者的喜爱, 更易感受到护理人员的贴心关怀, 提高患者的护理满意度<sup>[13,14]</sup>.

干预前两组患者的SAS、SDS和VAS评分相近( $P > 0.05$ ), 干预后观察组患者的SAS、SDS和VAS评分均低于对照组( $P < 0.05$ ). 观察组患者疾病知识、饮食、活动、药物等ERCP相关知识的掌握例数均高于对照组( $P < 0.05$ ). 老年患者对疾病知识、ERCP相关知识的理解能力和掌握能力较差, 对常规的健康教育内容难以

#### ■名词解释

图文式健康教育: 采用图文并茂或者多媒体教育模式取代传统的单一说教模式, 全面调动患者的听觉、视觉和触觉将相关的理论知识传授给患者; 经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP): 将十二指肠镜插至十二指肠降部, 找到十二指肠乳头, 由活检管道内插入造影导管至乳头开口部, 注入造影剂后X线摄片, 以显示胰胆管的技术.

# □ 同行评价

本文研究了图文式健康教育在老年患者ERCP术中的应用效果,选题尚可,层次分明,具有一定的学术价值。

理解记忆,加之护理人员的表达能力参差不齐,健康教育的效果难以保证。图文式健康教育在传统健康教育的基础上采用影像资料的播放形式,可以向患者直观的介绍相关知识,特别是检查及手术要点,可以从时间性、阶段性、渐序性方面直接对病人进行宣教,不同文化程度、职业的患者均可以接受<sup>[15]</sup>。图文式健康教育可以帮助患者直观的感受ERCP的过程,减轻紧张、焦虑等负面情绪,而且影像图片对大脑的冲击性较强,可以提高患者对知识的记忆。

总之,在行ERCP手术的老年患者中应用图文式健康教育可以明显缓解患者的焦虑情绪,减轻患者生理指标的波动,提高患者对健康知识的掌握程度和护理满意度,值得在临床推广。

## 4 参考文献

- 1 刘淑艳,黄岚,杨淑敏,秦杰,宋淑平. 冥想训练改善经内镜逆行胰胆管造影患者的护理效果. 国际护理学杂志 2015; 34: 239-241
- 2 刘丽,汪志凌. 强化认知护理在ERCP围术期中的应用. 护理研究 2015; 29: 4090-4091
- 3 余爱玲,刘菁,孔庆云,朱国珍. 高龄患者ERCP下介入治疗的护理操作配合. 中华现代护理杂志 2016; 22: 3977-3979
- 4 米娜,李洪艳,禹艳,杨玉芳,覃梅,魏玲玲. 舒适护

- 理模式实施优质护理在内镜下逆行胰胆管造影术患者中的应用. 重庆医学 2015; 44: 4459-4461
- 5 季寒,李益飞,张勇,潘春寅. 图文式术前健康教育在慢性鼻窦炎手术患者中的应用评价. 中国健康教育 2014; 30: 942-943
- 6 余爱玲,刘菁,孔庆云,朱国珍. 高龄患者ERCP下介入治疗的护理操作配合. 中华现代护理杂志 2016; 22: 3977-3979
- 7 谭永宜. 全方位护理在老年患者内镜下逆行胰胆管造影术围术期中的应用. 护理实践与研究 2016; 13: 46-47
- 8 谭文惠,王芳,王翠华,吕芳,叶丽芳. 术前健康教育对内镜下胰胆管造影患者应激反应的影响. 护理实践与研究 2016; 13: 152-153
- 9 靳明香,王平. 临床护理路径在胆总管结石患者内镜逆行胰胆管造影术治疗中的应用. 中国医药导报 2014; 11: 142-145
- 10 王文娟,金建岳,罗惠倩,周金梅,齐晓彦,傅赛红. 图文式健康教育路径在绝经后骨质疏松症患者中的应用价值. 中华现代护理杂志 2014; 20: 3944-3947
- 11 夏茜. 图文式健康教育在老年患者ERCP+EST术中的应用. 中国保健营养 2013; 10: 687-688
- 12 张洁,江雪洁,王美艳,赵妮. 优质护理模式对内镜逆行胰胆管造影术患者护理质量的影响. 中国实用护理杂志 2017; 33: 579-582
- 13 刘阳优. 图文式健康教育路径在初诊2型糖尿病患者中的应用. 护理实践与研究 2016; 13: 45-46
- 14 唐茜,傅荣,周菲菲,何丽. 图文式健康教育路径对间质性肺病患者护理效果的影响. 国际护理学杂志 2015; 34: 1095-1097
- 15 潘虹,文成才,陈艳,赵连东. 授权理论联合图文式健康教育在脑梗死患者中的应用效果. 中华现代护理杂志 2015; 21: 3879-3881

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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)



# 锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿血清炎症因子及心肌损伤的影响

贾彩华, 刘冬

贾彩华, 刘冬, 天津市宁河区医院儿科 天津市 301500

贾彩华, 主治医师, 主要从事儿科消化系统疾病方向的研究.

作者贡献分布: 贾彩华与刘冬共同完成此篇稿件.

通讯作者: 贾彩华, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院儿科. [yuyuxuxinxin@163.com](mailto:yuyuxuxinxin@163.com)  
电话: 022-69560421

收稿日期: 2017-09-29

修回日期: 2017-10-24

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-11-18

## Effect of zinc dose difference on serum inflammatory factors and myocardial injury in children with rotavirus enteritis

Cai-Hua Jia, Dong Liu

Cai-Hua Jia, Dong Liu, Department of Pediatrics, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Cai-Hua Jia, Attending Physician, Department of Pediatrics, Ninghe District Hospital, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. [yuyuxuxinxin@163.com](mailto:yuyuxuxinxin@163.com)

Received: 2017-09-29

Revised: 2017-10-24

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-11-18

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of zinc dose difference on the short-term curative effect, serum inflammatory

factors, myocardial damage, and recurrence rate in children with rotavirus enteritis.

### METHODS

Five hundred children with rotavirus enteritis treated at our hospital from January 2014 to December 2016 were selected. They were randomly divided into either a control group or an observation group, with 250 cases in each group. The control group was given a low dose of licorice zinc on the basis of conventional treatment, and the observation group was given a high dose of licorice zinc treatment on the basis of conventional treatment. The curative effect, myocardial enzymes, inflammatory factors, and recurrence rate were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (90.40% vs 71.20%,  $P < 0.05$ ). The levels of serum inflammatory factors in the two groups were similar before treatment. After treatment, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, and NF- $\kappa$ B levels were significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, myocardial enzyme levels were similar between the two groups. After treatment, creatine kinase (CK), CK-MB, lactate dehydrogenase, and aspartate transaminase were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). During 6 mo of follow-up, the recurrence rate was significantly lower in the

### 背景资料

补锌治疗可以明显改善轮状病毒性肠炎患儿的临床症状, 提高疗效, 改善患儿的心肌酶谱和炎症因子水平, 本研究锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿的影响, 为轮状病毒性肠炎患儿的治疗提供依据.

### 同行评议者

李在玲, 主任医师, 北京大学第三医院儿科; 刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 吴焕淦, 教授, 上海市针灸经络研究所中医针灸

#### ■ 研发前沿

补锌疗法对于缩短婴幼儿轮状病毒性肠炎的病程及减少其复发率是否效果明显, 以及相应的补锌剂量尚存在争议。

observation group than in the control group (8.40% vs 19.60%,  $\chi^2 = 13.023$ ,  $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Zinc supplementation therapy can obviously improve clinical symptoms, increase the curative effect, improve myocardial enzyme and inflammatory factor levels, and reduce recurrence rate in children with rotavirus enteritis, with high dose zinc supplementation having better effects.

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

Key Words: Rotavirus; Enteritis; Zinc; Dose

Jia CH, Liu D. Effect of zinc dose difference on serum inflammatory factors and myocardial injury in children with rotavirus enteritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(32): 2911-2915 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2911.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2911>

#### 摘要

##### 目的

研究锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿近期疗效、血清炎症因子、心肌损伤及复发率的影响。

##### 方法

选择2014-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒肠炎患儿500例。用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各250例, 在常规治疗的基础上, 对照组给予低剂量甘草锌治疗, 观察组给予高剂量甘草锌治疗。比较两组患儿的疗效、心肌酶谱、炎症因子水平和复发率。

##### 结果

观察组患儿显效167例(66.80%), 有效59例(23.60%), 总有效率为90.40%, 对照组患儿的总有效率为71.20%( $P < 0.05$ )。治疗前两组患儿的血清炎症因子水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后两组患儿的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8和核因子- $\kappa$ B水平均明显下降, 观察组患儿的血清炎症因子水平低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前两组患儿的心肌酶谱水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后两组患儿的肌酸激酶(creatine kinase, CK)、CK-MB、乳酸脱氢酶和谷草转氨酶水平均明显下降, 观察组患儿的心肌酶谱水平低于对照组( $P < 0.05$ )。随访6 mo后, 观察组患儿有21例再次发生腹泻, 复发率为8.40%, 对照组患儿有

49例再次发生腹泻, 复发率为19.60%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.023$ ,  $P < 0.05$ )。

##### 结论

补锌治疗可以明显改善轮状病毒肠炎患儿的临床症状, 提高疗效, 改善患儿的心肌酶谱和炎症因子水平, 复发率低, 高剂量补锌效果更佳, 应根据患儿的具体情况选用适宜剂量。

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

关键词: 轮状病毒; 肠炎; 锌; 剂量

**核心提要:** 本研究锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿近期疗效、血清炎症因子、心肌损伤及复发率的影响, 两者均能取得较好的疗效, 高剂量补锌效果更佳, 应根据患儿的具体情况选用适宜剂量。

贾彩华, 刘冬. 锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿血清炎症因子及心肌损伤的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(32): 2911-2915 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2911.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i32.2911>

#### 0 引言

轮状病毒肠炎又称秋季腹泻, 在婴幼儿群体中的发病率较高, 是儿科的常见疾病, 主要采用补液、微生态制剂调节肠道菌群及抗病毒治疗。轮状病毒肠炎患儿主要表现为高热、呕吐、腹泻等, 严重者会出现重度脱水、休克、肺炎等, 影响患儿的身体健康<sup>[1]</sup>。长期或严重腹泻会造成锌元素的流失和吸收困难, 进一步加重锌吸收障碍, 形成恶性循环, 因此缺锌腹泻患儿病情易迁延难愈<sup>[2]</sup>。补锌可以提高患儿机体的血清锌水平, 增强肠黏膜再生功能, 提高体内含锌酶的活性, 促进核酸和蛋白质合成, 抑制病毒复制, 有利于患儿恢复<sup>[3]</sup>。免疫学机制在轮状病毒的致病机制中研究逐渐深入, 多数轮状病毒感染患儿合并锌缺乏症, 锌缺乏症会导致患儿胃肠屏障羸弱、免疫力低下, 目前关于补锌对轮状病毒性肠炎的治疗效果研究较多, 但是关于锌剂剂量差异对患儿的影响较少。本文研究锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿近期疗效、心肌酶谱、炎症因子水平及复发率的影响, 现报告如下。

#### ■ 相关报道

有研究表明补锌治疗可以明显改善轮状病毒性肠炎患儿的临床症状, 提高疗效。

表 1 两组患儿的临床疗效比较[n = 250, n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	124 (49.60)	54 (21.60)	72 (28.80)	178 (71.20)
观察组	167 (66.80)	59 (23.60)	24 (9.60)	226 (90.40)
$\chi^2$ 值	29.703			
P值	0.000			

## 创新亮点

本文不仅研究了补锌治疗可以明显改善轮状病毒性肠炎患儿的临床症状, 提高疗效, 改善患儿的心肌酶谱和炎症因子水平, 创新之处在于研究了锌剂剂量差异对患儿的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2014-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒性肠炎患儿500例。纳入标准: (1)患儿均符合《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》中的诊断标准: 大便为蛋花样或水样, 大便镜检未见脓细胞和红细胞, 无腥臭味, 可伴呕吐、发热、脱水等症状, 大便细菌培养未见致病菌, 粪检见轮状病毒阳性; (2)患儿年龄6-36 mo; (3)血锌<75  $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ ; (4)患儿发病3 d内, 就诊前未接受其他治疗; (5)患儿家属知情同意。排除标准: (1)细菌感染性腹泻的患儿; (2)出现严重脱水等并发症的患儿; (3)合并贫血、营养不良的患儿; (4)合并严重心、肾、肝等疾病或原发性免疫缺陷的患儿。经医院伦理委员会批准, 共纳入符合标准的患儿500例, 用随机数表法分为两组, 对照组250例和观察组250例。对照组男性患儿131例, 女性患儿119例, 年龄6-36 mo, 平均年龄 $15.73\text{ mo} \pm 4.62\text{ mo}$ , 病程 $0.5-3\text{ d}$ , 平均病程 $1.64\text{ d} \pm 0.28\text{ d}$ ; 观察组男性患儿128例, 女性患儿122例, 年龄7-36 mo, 平均年龄 $15.78\text{ mo} \pm 4.59\text{ mo}$ , 病程 $0.5-3\text{ d}$ , 平均病程 $1.61\text{ d} \pm 0.32\text{ d}$ 。两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 两组患儿入院后均给予常规补液、维持水电解质平衡、营养支持等治疗, 蒙脱石散(规格: 3 g; 批准文号: 国药准字H20093601; 生产企业: 四川维奥制药有限公司)口服, 2岁以下患儿每日3 g, 2岁以上患儿每日6 g, 分3次服用; 双歧杆菌乳杆菌三联活菌散(规格: 0.5 g; 批准文号: 国药准字S19980004; 生产企业: 内蒙古双奇药业股份有限公司)口服, 每次1 g, 每日2次。对照组患儿在常规治疗的基础上加用甘草锌(规格: 1.5g; 批准文号: 国药准字H19993277; 生产企业: 山东达因海洋生物制药股份有限公司)口服, 每次0.5 g, 每日2次; 观察组患儿在常规治疗的基础上加用甘草锌口服,

每次0.75 g, 每日3次。

**1.2.2 观察指标:** (1)根据《中国腹泻病诊断治疗方案腹泻病疗效判断标准的补充建议》进行疗效评价: 显效: 72 h内可控制粪便性状及次数, 消除全身性症状; 有效: 72 h内粪便及全身症状均有明显好转; 无效: 治疗72 h无好转甚至恶化; (2)患儿治疗前后采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8和NF- $\kappa$ B; (3)患儿治疗前后采用全自动生化分析仪检测肌酸激酶(creatinase, CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH); (4)统计两组患儿的复发率。

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用 $t$ 检验, 计数资料用率(%)表示, 用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿的临床疗效比较** 观察组患儿显效167例(66.80%), 有效59例(23.60%), 总有效率为90.40%, 对照组患儿的总有效率为71.20%( $P<0.05$ , 表1)。

**2.2 两组患儿的血清炎症因子水平比较** 治疗前两组患儿的血清炎症因子水平相近( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿的TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和NF- $\kappa$ B水平均明显下降, 观察组患儿的血清炎症因子水平低于对照组( $P<0.05$ , 表2)。

**2.3 两组患儿的心肌酶谱水平比较** 治疗前两组患儿的心肌酶谱水平相近( $P>0.05$ ), 治疗后两组患儿的CK、CK-MB、LDH和AST水平均明显下降, 观察组患儿的心肌酶谱水平低于对照组( $P<0.05$ , 表3)。

**2.4 两组患儿的腹泻复发率比较** 随访6 mo后, 观察组患儿有21例再次发生腹泻, 复发率为8.40%, 对照组患儿有49例再次发生腹泻, 复发率为19.60%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.023, P<0.05$ )。

## 应用要点

本文对锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿近期疗效、血清炎症因子、心肌损伤及复发率的影响进行比较, 为轮状病毒性肠炎患儿治疗方案的选择提供依据。



■名词解释

轮状病毒肠炎：多发生在秋冬季节，发病后常伴有脱水、酸中毒、电解质紊乱等，严重者将侵犯呼吸、循环及神经等系统，影响患儿健康。

表 2 两组患儿的血清炎症因子水平比较(mean ± SD, ng/L)

组别	时间	TNF-α	IL-6	IL-8	NF-κB
对照组	治疗前	4.82 ± 1.03	25.73 ± 5.51	22.71 ± 2.45	62.59 ± 6.94
	治疗后	3.64 ± 0.76 <sup>c</sup>	19.26 ± 3.94 <sup>c</sup>	14.73 ± 1.63 <sup>c</sup>	45.72 ± 5.61 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	4.85 ± 0.99	25.81 ± 5.47	22.61 ± 2.52	62.64 ± 6.91
	治疗后	2.42 ± 0.64 <sup>ac</sup>	14.72 ± 3.14 <sup>ac</sup>	8.49 ± 0.96 <sup>ac</sup>	25.86 ± 3.75 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组治疗后; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 治疗前. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; NF-κB: 核因子-κB.

表 3 两组患儿的心肌酶谱水平比较(mean ± SD, U/L)

组别	时间	CK	CK-MB	LDH	AST
对照组	治疗前	148.25 ± 13.51	55.94 ± 6.82	156.38 ± 12.27	64.27 ± 5.92
	治疗后	109.46 ± 9.41 <sup>c</sup>	30.16 ± 3.32 <sup>c</sup>	101.63 ± 9.75 <sup>c</sup>	36.14 ± 3.15 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	149.16 ± 12.95	56.18 ± 6.63	157.16 ± 11.62	64.31 ± 5.89
	治疗后	84.29 ± 6.83 <sup>ac</sup>	23.51 ± 2.49 <sup>ac</sup>	82.57 ± 5.94 <sup>ac</sup>	26.03 ± 2.48 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组治疗后; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 治疗前. CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; AST: 谷草转氨酶.

3 讨论

婴幼儿腹泻大多由病毒感染引起，病原体主要为轮状病毒。轮状病毒肠炎多发于6月龄至3周岁的婴幼儿，患儿起病急、进展快，患儿临床主要表现为呕吐、腹泻、发热，粪便呈水样、蛋汤样，腹泻严重的患儿可引发脱水、电解质紊乱等，需及时给予补液纠正<sup>[4]</sup>。轮状病毒肠炎尚无特效药物，近年来补锌疗法逐渐推广应用，锌为机体的必需微量元素，对机体内多种DNA合成酶的形成起催化作用，可以调节机体免疫功能，改善患儿胃肠道黏膜受损<sup>[5]</sup>。

患儿感染轮状病毒后会激活炎症反应，血清中炎症因子TNF-α、IL-6、IL-8和NF-κB等含量上升，其含量与患儿的病情呈正相关<sup>[6]</sup>。NF-κB是一类重要的转录因子，通过与基因激动子区域结合参与免疫功能的调节和炎症因子生成的调节<sup>[7]</sup>。正常含量的TNF-α有利于机体进行免疫应答、抗感染，但含量过高可造成机体自身免疫紊乱，急性期轮状病毒性肠炎患儿的TNF-α水平明显升高<sup>[8]</sup>。患儿被轮状病毒感染后Th细胞被激活分泌IL-6，会促进T淋巴细胞和B淋巴细胞的聚集和活化<sup>[9]</sup>。IL-8可以激活中性粒细胞，诱导其形态发生改变，释放超氧化物和溶酶体酶等炎症介质参与炎症反应。本文研究结果显示，治疗前两组患儿的血清炎症因子水平相近(*P*>0.05)，治疗后两组患儿的TNF-α、IL-6、IL-8和NF-κB水平均明显下降，观察组患

儿的血清炎症因子水平低于对照组(*P*<0.05)。锌可以加强局部组织细胞的吞噬能力，提高机体免疫力，从而提高机体抗病毒和抗菌能力，还能降低组织胺水平，改善肠壁局部微循环，促进肠黏膜修复，减少毒素吸收，此外还可与体内多种酶相互作用，增加食欲，改善消化功能<sup>[10]</sup>。

轮状病毒不仅会损伤肠黏膜，还会造成心肌细胞损伤，心肌细胞破裂后胞浆中大量酶类物质释放入血，心肌酶谱水平上升。AST、LDH、CK是常规的心肌酶谱指标，可以反应心肌细胞的损伤程度。CK-MB是一种心肌特异性酶，几乎只存在于心肌细胞胞浆中，在心肌酶谱中对心肌受损的诊断价值较高<sup>[11]</sup>。陈志伟<sup>[12]</sup>研究结果显示，感染性腹泻患儿锌缺乏的比例明显高于非感染性腹泻患儿，表明感染性腹泻患儿容易引起锌缺乏，锌缺乏的腹泻患儿更易引起CK-MB升高。Al-Shibli等<sup>[13]</sup>研究结果显示，一半以上轮状病毒感染患儿血清中的CK-MB水平异常增高，有患儿出现心肌炎死亡，表明轮状病毒肠炎可能造成心肌损伤。本文研究结果显示，治疗前两组患儿的心肌酶谱水平相近(*P*>0.05)，治疗后两组患儿的CK、CK-MB、LDH和AST水平均明显下降，观察组患儿的心肌酶谱水平低于对照组(*P*<0.05)。腹泻会增加患儿体内微量元素锌的丢失，而吸收障碍会进一步加重锌缺乏，锌缺乏反过来又会降低消化功能，降低免疫功能，形成恶性循环，

导致病情迁延不愈<sup>[14]</sup>。锌元素可以参与细胞内DNA复制、RNA翻译以及蛋白质合成等过程,是体内多种酶的主要成分,锌含量下降会影响蛋白质的生物合成以及生物酶的催化活性,影响免疫功能,导致机体更易受病毒、细菌侵犯,造成心肌损伤<sup>[15]</sup>。锌为抗氧化剂,可以抗氧自由基,保护细胞膜,从而保护心肌细胞。

观察组总有效率为90.40%,复发率为8.40%,对照组总有效率为71.20%,复发率为19.60%。多项研究表明,锌剂可以明显提高轮状病毒肠炎患儿的疗效,本研究表明高剂量锌剂对于轮状病毒肠炎患儿疗效的提高和复发率的降低效果更为明显。但是在临床上,患儿的病程长短、疾病严重程度不同,急性期就诊的腹泻患儿较多,建议给予大剂量补锌治疗,但是对于病情程度较轻、病程短的患儿而言,接受大剂量的补锌治疗可能会造成锌中毒或其他微量元素缺乏。焦继光等<sup>[16]</sup>研究结果显示,中剂量组和高剂量组治疗轮状病毒肠炎低锌患儿的疗效和临床症状缓解明显优于低剂量组,但高剂量组患儿的呕吐时间较长,表明过高剂量的锌制剂反而会加重患儿的肠道负担。

总之,补锌治疗可以明显改善轮状病毒肠炎患儿的临床症状,提高疗效,改善患儿的心肌酶谱和炎症因子水平,复发率低,高剂量补锌效果更佳,应根据患儿的具体情况选用适宜剂量。

#### 4 参考文献

- 王红连. 利水健脾解毒汤灌肠联合酪酸梭菌活菌散治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 577-580
- 郭骏. 葡萄糖酸锌应用于小儿轮状病毒性肠炎的临床价值分析. 中国妇幼保健 2014; 29: 623-624
- 赵亚娟. 葡萄糖酸锌联合培菲康治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 888-889
- Hemming M, Huhti L, Räsänen S, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus antigenemia in children is associated with more severe clinical manifestations of acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 366-371 [PMID: 24136370 DOI: 10.1097/INF.000000000000118]
- Ranaldi G, Ferruzza S, Canali R, Leoni G, Zalewski PD, Sambuy Y, Perozzi G, Murgia C. Intracellular zinc is required for intestinal cell survival signals triggered by the inflammatory cytokine TNF $\alpha$ . *J Nutr Biochem* 2013; 24: 967-976 [PMID: 22967671 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.020]
- Louge Uriarte EL, Badaracco A, Matthijnsens J, Zeller M, Heylen E, Manazza J, Miño S, Van Ranst M, Odeón A, Parreño V. The first caprine rotavirus detected in Argentina displays genomic features resembling virus strains infecting members of the Bovidae and Camelidae. *Vet Microbiol* 2014; 171: 189-197 [PMID: 24742949 DOI: 10.1016/j.jvetmic.2014.03.013]
- 来蔓丽. 葡萄糖酸锌对轮状病毒肠炎患儿心肌损伤、免疫功能及血清炎症因子的影响. 中国医药导刊 2015; 17: 583-585, 588
- 冯伊利, 金蓓娇, 李成军. 免疫球蛋白对小儿轮状病毒性肠炎的疗效研究. 中国妇幼保健研究. 2016; 27: 1373-1375.
- 卢薇, 唐小利. 消旋卡多曲联合甘草锌治疗轮状病毒性肠炎62例临床评价. 中国药业 2015; 24: 54-55
- 郦银芳, 张莉. 消旋卡多曲联合葡萄糖酸锌治疗小儿轮状病毒肠炎疗效观察. 儿科药杂志 2014; 20: 17-19
- 朱军. 葡萄糖酸锌辅助治疗对轮状病毒性肠炎炎症因子的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 1100-1102
- 陈志伟. 小儿腹泻大便细菌培养及轮状病毒检测结果与血清锌、CK-MB水平的关系. 国际检验医学杂志 2014; 35: 3192-3193
- Al-Shibli A, Al Tattari H, Al Ameri A, Ghatasheh G, Issah M, Al Attrach I, Narchi H. Uric acid excretion in rotavirus gastro-enteritis. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34: 19-23 [PMID: 23921092 DOI: 10.1179/2046905513Y.0000000077]
- 吴祖成, 郦能荣, 焦继光, 陈玉, 林世光. 不同剂量锌治疗轮状病毒性肠炎患儿的疗效分析. 中国全科医学 2014; 17: 4358-4360
- 谷聚爱, 王志芹, 刘彦荣, 杜雪芬, 李贤. 微量元素锌辅助治疗小儿轮状病毒性肠炎效果观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2906-2907
- 焦继光, 刘会霞, 吴祖成. 轮状病毒肠炎低锌儿童不同剂量补锌后的疗效研究. 中国热带医学 2015; 15: 82-84

#### □ 同行评价

本文研究锌剂剂量差异对轮状病毒性肠炎患儿近期疗效、血清炎症因子、心肌损伤及复发率的影响。结果发现补锌治疗可以明显改善轮状病毒肠炎患儿的临床症状,提高疗效,改善患儿的心肌酶谱和炎症因子水平,复发率低,高剂量补锌效果更佳,应根据患儿的具体情况选用适宜剂量。对临床有一定在指导作用。

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



# 术前联合加温对腹部大手术患者体温及苏醒质量的影响

魏丽君, 徐培君, 祁伟

## 背景资料

腹部大手术患者由于手术操作复杂、创伤大、时间长等原因, 在没有给予合理保温策略时, 患者极易发生低体温, 是普外科麻醉手术过程中的常见问题, 其发生率为6%-72%, 甚至有些报道高达90%以上。

魏丽君, 浙江中医药大学 浙江省宁波市 315010

魏丽君, 徐培君, 祁伟, 宁波市第二医院手术室 浙江省宁波市 315010

魏丽君, 主管护师, 主要从事手术室舒适护理的研究。

基金项目: 宁波市第二医院华美研究基金资助项目, No. 2016HMKY20.

作者贡献分布: 课题设计与数据分析由祁伟完成; 研究过程由魏丽君与徐培君完成; 写作由魏丽君与祁伟共同完成。

通讯作者: 徐培君, 主任护师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院手术室. 75041051@qq.com  
电话: 0574-83870913

收稿日期: 2017-09-25  
修回日期: 2017-10-29  
接受日期: 2017-11-04  
在线出版日期: 2017-11-18

## Effect of preoperative combined warming strategy on body temperature and recovery quality in patients undergoing major abdominal surgeries

Li-Jun Wei, Pei-Jun Xu, Wei Qi

Li-Jun Wei, Zhejiang Chinese Medical University, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Li-Jun Wei, Pei-Jun Xu, Wei Qi, Operating Room, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Supported by: Huamei Research Fund of Ningbo Second Hospital, No. 2016HMKY20.

Correspondence to: Pei-Jun Xu, Chief Nurse, Operating Room, the Second Hospital of Ningbo, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 75041051@qq.com

Received: 2017-09-25

Revised: 2017-10-29

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-11-18

## Abstract

### AIM

To explore the effects of preoperative combined warming strategy on body temperature and recovery quality in patients undergoing major abdominal surgeries.

### METHODS

Sixty patients scheduled for elective major abdominal surgeries under general anesthesia were randomly divided into either a control group ( $n = 30$ ) or an observation group ( $n = 30$ ). The preoperative combined warming strategy consisting of warming blanket and infusion warming was applied in the observation group, while quilt warming was applied in the control group. All patients stayed in the preoperative preparation room for at least 30 min. Data recorded and compared between the two groups included general clinical information, the total time of operation, total fluid infusion and output volume, the change of body temperature at various time points, and the adverse events related to recovery period.

### RESULTS

There was no significant difference in operative time, total fluid infusion and output volume, anesthesia extubation time, amount of drainage, incidence of restlessness, or body temperature at T0 between the two groups. Compared with baseline body temperature at T0, the temperatures at T2-T6 were significantly lower in the control group, while the temperature at T1-T2 was

## 同行评议者

郭巧珍, 主管护师, 湖北省武汉市同济医院消化内镜中心, 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 王庆华, 副教授, 硕士生导师, 滨州医学院护理学院; 谢晓芬, 主管护师, 山西省人民医院消化科; 郑雪梅, 副主任护师, 西安交通大学第一附属医院护理部



significantly higher in the observation group. Compared with body temperature at T1, the temperatures at T2-T6 in the control group and those at T3-T6 in the observation group were significantly lower ( $P < 0.05$ ). Compared with the observation group, the temperatures at T1-T6 in the control group were significantly lower, and the incidence rates of intraoperative hypothermia and postoperative shivering were significantly increased ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Preoperative combined warming strategy can significantly prevent the occurrence of hypothermia and improve the quality of recovery in patients undergoing major abdominal surgery.

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

Key Words: Hypothermia; Surgery; Intraoperative complication

Wei LJ, Xu PJ, Qi W. Effect of preoperative combined warming strategy on body temperature and recovery quality in patients undergoing major abdominal surgeries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(32): 2916-2920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2916.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2916>

## 摘要

### 目的

探讨术前联合加温护理策略对腹部大手术患者体温及苏醒质量的影响。

### 方法

选择宁波市第二医院择期在全身麻醉下行腹部大手术患者60例, 根据在术前准备室采取不同加温策略随机分为2组: 加温毯复合输液加温组(联合组)和常规棉被加温组(常规组), 各30例。2组患者在术前准备室停留时间至少30 min。记录和比较2组患者一般临床资料、手术时间、液体总出入量、术中各时间点体温变化及苏醒期相关不良事件。

### 结果

2组患者手术时间、术中总的出入量、麻醉拔管时间、引流量和躁动发生率比较均无统计学差异( $P > 0.05$ ); 2组患者T<sub>0</sub>时体温比较, 无显著差异; 与T<sub>0</sub>时体温比较, 常规组患者T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub>时体温明显降低, 联合组患者T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>时体温明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与T<sub>1</sub>时体温比较, 常规组患者T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub>时体温明

显降低, 联合组患者T<sub>3</sub>-T<sub>6</sub>时体温明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与联合组相比较, 常规组患者T<sub>1</sub>-T<sub>6</sub>时间点体温明显降低, 术中低体温和苏醒期寒颤的发生率明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

实行术前联合加温护理策略, 可显著预防腹部大手术患者低体温的发生, 提高苏醒质量, 值得临床推广应用。

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

关键词: 低温; 普外科手术; 手术中并发症

核心提要: 本研究拟探讨术前加温毯联合输液加温护理策略对腹部大手术患者体温、麻醉拔管时间及苏醒期不良事件的影响, 为有效预防围术期低体温的发生寻找新的方法。

魏丽君, 徐培君, 祁伟. 术前联合加温对腹部大手术患者体温及苏醒质量的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(32): 2916-2920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i32/2916.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i32.2916>

## 0 引言

腹部大手术患者由于手术操作复杂、创伤大、时间长等原因, 在没有给予合理保温策略时, 患者极易发生低体温<sup>[1,2]</sup>, 是普外科麻醉手术过程中的常见问题, 其发生率为6%-72%, 甚至有些研究<sup>[3,4]</sup>报道高达90%以上。而患者长时间处于低体温状态可能引起一系列并发症的发生, 进而影响手术治疗效果及患者的预后<sup>[5,6]</sup>。国外有研究<sup>[7]</sup>报道, 术前患者体温过低是腹部手术发生低体温的危险因素之一。围术期采取综合保温措施已经成为护理实践指南中建议的内容, 可视为常规护理, 但术前采取联合加温措施的研究甚少, 因此, 本研究拟探讨术前加温毯联合输液加温护理策略对腹部大手术患者低体温、麻醉拔管时间及苏醒期不良事件的影响, 为有效预防围术期低体温的发生寻找新的方法。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2017-06宁波市第二医院择期在全身麻醉下行腹部大手术患者60例, 性

### ■ 研发前沿

全身麻醉状态下, 由于麻醉药物作用, 四肢血管扩张, 使体热从核心流向四肢, 进而引起低体温的发生。此外, 手术时体腔的暴露、低温液体的输注及手术室环境温度低等都进一步加剧低体温的发生。

### ■ 相关报道

患者长时间处于低体温状态可能引起一系列的并发症发生, 进而影响手术治疗效果及患者的预后。国外有研究报道, 术前患者体温过低是腹部手术发生低体温的危险因素之一。

**创新点**  
围术期采取综合保温措施已经成为护理实践指南中建议的内容, 可视为常规护理, 但术前采取联合加温措施的研究甚少。

别不限, 年龄18-75岁, 体质量45-85 kg, 美国麻醉医师协会分级为II-III级, 预计手术时间>2 h; 排除标准: 中枢性体温调节异常者, 明确证据确诊的甲减和甲亢患者, 感染性发热或低温者, 耳道感染等影响耳鼓膜温度准确测定的患者。根据在术前准备室采取不同加温策略随机分为2组: 加温毯复合输液加温组(联合组)和常规棉被加温组(常规组), 各30例; 联合组患者男性19例, 女性11例, 年龄62岁±11岁, 体质量指数(body mass index, BMI)为22.3±6.1, 其中胃癌根治术患者11例、肝癌切除术7例、结肠癌根治术12例; 常规组患者男性16例, 女性14例, 年龄58岁±9岁, BMI为21.8±2.6, 其中胃癌根治术患者9例、肝癌切除术10例、结肠癌根治术11例。本研究已获宁波市第二医院伦理委员会批准, 并与患者或其家属签署知情同意书。仪器: 温毯机(美国史密斯公司, 型号: EQ-5000); 输液加温仪(上海佰好仪器有限公司, 型号: F-8000); 红外耳鼓膜温度监测仪(美国伟伦国际贸易公司, PRO-4000)。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前联合加温及体温监测:** 根据随机数字表法将入组患者分为联合组和常规组, 患者入术前准备室后, 开通外周静脉并连接乳酸林格液, 联合组患者给予加温毯复合输液加温, 常规组患者盖薄棉被保温。加温毯连接温毯机加温, 温度设定36℃; 输液加温仪设定加热温度为37℃。2组患者在术前准备室停留时间至少30 min。体温监测采用红外耳鼓膜温度监测仪, 参照相关文献定义温度低于36℃为低体温<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 麻醉:** 患者入室后连接多功能监护仪, 并行脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)监测。麻醉方法采用慢诱导气管插管全身麻醉, 麻醉诱导: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 顺苯磺酸阿曲库铵0.15 mg/kg, 丙泊酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.4-0.6 μg/kg, 气管插管成功后行机械通气, 设置潮气量8-10 mL/kg, 呼吸频率12-16次/min, 维持呼末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)35-45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 麻醉维持: 采用全凭静脉麻醉或静吸复合麻醉, 按需追加顺苯磺酸阿曲库铵和舒芬太尼, 维持BIS值40-60; 术毕前常规应用术后静脉镇痛泵。所有患者术后送麻醉苏醒室拔管, 常规给患者盖薄棉被保温, 体温低于36℃者给予加温毯加温, 待生命体征平稳后送回病房。

**1.2.3 术中体温管理:** 术中2组均采取加温毯复合输液加温的保温措施, 在除手术部位外覆盖加温毯, 连接温毯机加温, 温度设定36℃; 输液加温仪设定加热温度为37℃。手术室设定温度23℃-24℃, 湿度40%-60%, 腹腔冲洗液加温至37℃-40℃。

**1.2.4 观察指标:** (1)记录2组患者性别比例、年龄、身高、体质量、手术时间、术中液体总入量(含输血量)、术中总出量(出血量+尿量); (2)监测患者入术前准备室(T<sub>0</sub>)、出术前准备室(T<sub>1</sub>)、手术开始时(T<sub>2</sub>)、手术开始后30 min(T<sub>3</sub>)、手术开始后1 h(T<sub>4</sub>)、手术开始后2 h(T<sub>5</sub>)、手术结束时(T<sub>6</sub>)患者的体温; (3)观察患者术后麻醉拔管时间、引流量、苏醒期寒颤和躁动的发生情况。

**统计学处理** 应用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 组内比较采用单因素方差分析, 计数资料采用χ<sup>2</sup>检验、校正χ<sup>2</sup>检验或Fisher确切概率法进行比较, P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者一般资料及术中情况的比较** 2组患者男女比例、年龄、BMI、手术时间、术中总出入量比较均无统计学差异(P>0.05); 与联合组相比较, 常规组患者术中低体温的发生率明显增加, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1)。

**2.2 2组患者术中各时间点体温的比较** 2组患者T<sub>0</sub>时体温相比较, 无显著差异(P>0.05); 与T<sub>0</sub>时体温比较, 常规组患者T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub>时体温明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 联合组患者T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>时体温明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05); 与T<sub>1</sub>时体温比较, 常规组患者T<sub>2</sub>-T<sub>6</sub>时体温明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 联合组患者T<sub>3</sub>-T<sub>6</sub>时体温明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 与联合组相比较, 常规组患者T<sub>1</sub>-T<sub>6</sub>时体温均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。

**2.3 2组患者苏醒期情况的比较** 与联合组相比较, 常规组患者苏醒期麻醉拔管时间、引流量及躁动发生率没有明显差异(P>0.05), 寒颤的发生率明显增加, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3)。

## 3 讨论

本研究参照相关文献定义核心温度低于36℃

**应用要点**  
实行术前联合加温护理策略, 可显著预防腹部大手术患者低体温的发生, 提高苏醒质量, 值得临床推广应用。

表 1 2组患者一般资料及术中情况的比较( $n = 30$ )

分组	男/女( $n$ )	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	手术时间(min)	术中总入量(mL)	术中总出量(mL)	低体温 $n$ (%)
常规组	16/14	58 ± 9	21.8 ± 2.6	198 ± 32	2034 ± 251	875 ± 159	9 (30) <sup>a</sup>
联合组	19/11	62 ± 11	22.3 ± 3.1	211 ± 34	2245 ± 306	910 ± 201	2 (6.7)
$t/\chi^2$ 值	0.617	-1.329	-1.318	-1.372	-1.198	-1.302	4.007
$P$ 值	0.432	0.189	0.191	0.174	0.232	0.203	0.042

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 联合组。表 2 2组患者术中各时间点体温的比较( $n = 30$ , °C)

分组	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	$F$ 值	$P$ 值
常规组	36.54 ± 0.23	36.51 ± 0.30 <sup>a</sup>	36.45 ± 0.30 <sup>ace</sup>	36.28 ± 0.25 <sup>ace</sup>	36.16 ± 0.30 <sup>ace</sup>	35.83 ± 0.31 <sup>ace</sup>	35.43 ± 0.31 <sup>ace</sup>	14.625	0.001
联合组	36.49 ± 0.22	36.83 ± 0.25 <sup>c</sup>	36.75 ± 0.23 <sup>c</sup>	36.56 ± 0.30 <sup>e</sup>	36.53 ± 0.26 <sup>e</sup>	36.48 ± 0.30 <sup>e</sup>	36.37 ± 0.24 <sup>e</sup>	4.402	0.039
$t$ 值	1.195	-3.812	-4.317	-4.796	-6.734	-8.102	-9.325		
$P$ 值	0.237	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001		

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 联合组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs T<sub>0</sub>; <sup>e</sup> $P < 0.05$  vs T<sub>1</sub>。表 3 2组患者苏醒期情况的比较( $n = 30$ )

分组	麻醉拔管时间 (min)	引流量 (mL)	寒颤 $n$ (%)	躁动 $n$ (%)
常规组	47 ± 10	140 ± 31	6 (20) <sup>a</sup>	3 (10)
联合组	43 ± 11	129 ± 27	0	1 (3.3)
$t/\chi^2$ 值	1.442	1.475	4.630	0.268
$P$ 值	0.155	0.146	0.031	0.605

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 联合组。

为低体温<sup>[8]</sup>。通常情况下, 机体外周温度较核心温度低2 °C-4 °C<sup>[9]</sup>。而全身麻醉状态下, 由于麻醉药物作用, 四肢血管扩张, 使体热从核心流向四肢, 进而引起低体温的发生。此外, 手术时体腔的暴露、低温液体的输注及手术室环境温度低等都进一步加剧低体温的发生<sup>[10]</sup>。本研究采取术前联合加温护理策略, 在术前准备室给予患者加温毯复合输液加温, 既能有效维持患者的核心温度, 又能减少外周温度散失。本研究结果显示, 联合组患者仅有2例发生低体温, 较常规组明显减少, 说明该护理策略可以有效预防腹部大手术患者在全身麻醉后出现体热再分布引起的核心温度显著性下降, 减少低体温的发生率。

麻醉手术期间患者体温下降可分为3个阶

段: 第一阶段发生在麻醉后第1小时, 机体内部热量重新分布, 引起核心温度快速下降; 第二阶段发生在麻醉手术进行的1-3 h, 由于机体热损失大于热产生, 核心温度呈缓慢下降; 第三阶段患者体温与环境温度基本达到平衡, 核心温度维持相对平稳<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 常规组患者手术开始后体温即有明显降低, 而联合组患者手术开始初期体温有所升高, 这可能是获益于联合加温策略, 使患者有更高的体温阈值, 延缓了麻醉手术期间患者体温下降的趋势, 进而减少了低体温的发生率。这与国内外相关研究<sup>[12,13]</sup>结果相似。

本课题组前期研究结果显示, 实施被动保温策略时腹部大手术患者术中低体温发生率为61.7%<sup>[14]</sup>, 故宁波市第二医院腹部大手术现常规实行术中综合保温护理策略, 这样也更符合伦理要求及人文关怀。本研究结果显示, 常规组术中低体温发生率为30%, 已有明显降低, 但术后苏醒期仍有寒颤发生, 这可能导致患者基础代谢率显著升高、氧耗增加、心肺负荷增加, 出现低氧血症、酸中毒及心血管不良事件等<sup>[15,16]</sup>。联合组患者术中低体温发生率为6.7%, 苏醒期未见寒颤发生, 进一步证实术前实施联合加温护理策略对预防低体温发生的有效性。

#### 名词解释

围术期低体温: 指患者核心温度低于36 °C。



□ 同行评价  
本研究设计严谨,  
具有一定的科学  
性、实用性。

总之, 术前联合加温护理策略可以预防腹部大手术患者低体温发生, 提高苏醒质量, 值得临床推广应用。

#### 4 参考文献

- Mehta OH, Barclay KL. Perioperative hypothermia in patients undergoing major colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014; 84: 550-555 [PMID: 24004440 DOI: 10.1111/ans.12369]
- Leijtens B, Koëter M, Kremers K, Koëter S. High incidence of postoperative hypothermia in total knee and total hip arthroplasty: a prospective observational study. *J Arthroplasty* 2013; 28: 895-898 [PMID: 23523493 DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.006]
- Horn EP, Bein B, Broch O, Iden T, Böhm R, Latz SK, Höcker J. Warming before and after epidural block before general anaesthesia for major abdominal surgery prevents perioperative hypothermia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 334-340 [PMID: 26555870 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000369]
- Jeyadoss J, Thiruvankatarajan V, Watts RW, Sullivan T, van Wijk RM. Intraoperative hypothermia is associated with an increased intensive care unit length-of-stay in patients undergoing elective open abdominal aortic aneurysm surgery: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 759-764 [PMID: 24180717]
- Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22: 645-657 [PMID: 19137808 DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005]
- Yamasaki H, Tanaka K, Funai Y, Suehiro K, Ikenaga K, Mori T, Osugi H, Nishikawa K. The impact of intraoperative hypothermia on early postoperative adverse events after radical esophagectomy for cancer: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 943-947 [PMID: 25107714 DOI: 10.1053/j.jvca.2014.02.013]
- Kim EJ, Yoon H. Preoperative factors affecting the intraoperative core body temperature in abdominal surgery under general anesthesia: an observational cohort. *Clin Nurse Spec* 2014; 28: 268-276 [PMID: 25111406 DOI: 10.1097/NUR.0000000000000069]
- Yi J, Xiang Z, Deng X, Fan T, Fu R, Geng W, Guo R, He N, Li C, Li L, Li M, Li T, Tian M, Wang G, Wang L, Wang T, Wu A, Wu D, Xue X, Xu M, Yang X, Yang Z, Yuan J, Zhao Q, Zhou G, Zuo M, Pan S, Zhan L, Yao M, Huang Y. Incidence of Inadvertent Intraoperative Hypothermia and Its Risk Factors in Patients Undergoing General Anesthesia in Beijing: A Prospective Regional Survey. *PLoS One* 2015; 10: e0136136 [PMID: 26360773 DOI: 10.1371/journal.pone.0136136]
- Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 2016; 387: 2655-2664 [PMID: 26775126 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2]
- 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 黄宇光. 现代麻醉学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 887-892
- 郑宏, 张源明. 围术期体温调控与管理策略. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 87-96
- 王宇. 术前预保温对腹部肿瘤手术患者干预效果的分析. *河北医科大学学报* 2014; 10: 1224-1226
- Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* 2000; 92: 578-596 [PMID: 10691247 DOI: 10.1097/0000542-200002000-00042]
- 陈璋, 郑晋伟, 祁伟, 陈骏萍. 腹部大手术患者术中发生低体温的危险因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 946-950
- 宋瑞月, 易杰, 黄宇光. 不同保温策略对剖宫产患者术中寒战发生率的影响. *基础医学与临床* 2016; 36: 1000-1003
- Giuliano KK, Hendricks J. Inadvertent Perioperative Hypothermia: Current Nursing Knowledge. *AORN J* 2017; 105: 453-463 [PMID: 28454611 DOI: 10.1016/j.aorn.2017.03.003]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



## 1 投稿总则

**1.1 性质** 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

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

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

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

**1.5 收录** 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

**1.6 出版** 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG) 编辑和出版. BPG联系

地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

**1.7 生产** 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

**1.8 编辑部** 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

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

2.4 **计量单位** 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*<sub>r</sub> 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*<sub>r</sub> (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d.



3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. Mr明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

**2.5 统计学符号** 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中,

在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

**2.7 标点符号** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、

逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半,通常不用于一行之首;而表示开头的标点符号,如括号及书名号的前一半,不宜用于一行之末。标点符号通常占一格,如顿号、逗号、分号、句号等;破折号应占两格;英文连字符只占一个英文字符的宽度,不宜过长,如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体,两横线表示用小写,三横线表示用大写,波纹线表示用黑体。

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

**3.5 作者贡献分布** 格式如:陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

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

**3.7 通讯作者** 格式如:通讯作者:黄缘,教授,330006,江西省南昌市民德路1号,南昌大学第

二附属医院消化内科,江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

**3.8 中文摘要** 举例:基础和临床研究文章的摘要必须在300字。摘要包括目的、方法、结果和结论。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,例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法,如何进行分组和对照,数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则,对照组匹配的特征;如研究对象是患者,应阐明其临床表现和诊断标准,如何筛选分组,有多少例进行过随访,有多少例因出现不良反应而中途停止研究。结果应列出主要结果,包括主要数据,有什么新发现,说明其价值和局限,叙述要真实、准确和具体,所列数据经用何种统计学方法处理,应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ ,后应写出相应显著性检验值)。结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值。

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示,在结果中应避免讨论。

#### 3 讨论

要简明,应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述,也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选,表应有表序和表题,并有足够具有自明性的信息,使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头,表内非公知通用缩写应在表注中说明,表格一律使用

三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

#### 4 参考文献

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

版地, 出版社, 年, 起页-止页。

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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

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

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

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

#### 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



2017年国内国际会议预告

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espgancongress.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

成杰 副主任护师

华北理工大学附属医院神经外科

褚海波 主任医师

解放军第89医院普外中心

崔梅花 主任医师

航天中心医院消化科

丁永斌 教授

南京医科大学第一附属医院普外科

丁震 教授

武汉协和医院消化内科

杜奕奇 教授

第二军医大学长海医院消化内科

高月求 教授

上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

耿智敏 主任医师

西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾生旺 主任医师

解放军第八二医院感染内科

吉建华 副主任护师

昆明医科大学第一附属医院老年护理

靖大道 教授

上海交通大学附属第一人民医院消化科

李玲 副教授

东南大学附属中大医院内分泌

李瑜元 教授

广州市第一人民医院消化内科

林潮双 主任医师

中山大学附属第三医院

刘旭东 教授

广西中医学院附属瑞康医院肝病科

芦永福 教授

青海大学附属医院消化科

马欣 主任医师

甘肃省人民医院消化内科

门秀丽 教授

河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学

孟繁杰 教授

上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟忠吉 教授

湖北医药学院附属太和医院感染科

秦建民 主任医师

上海中医药大学附属普陀医院普外科

邱江锋 主任医师

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

沈薇 教授

重庆医科大学附属第二医院消化内科

石振东 副主任医师

沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科

宋武 教授

中山大学附属第一医院胃肠外科

孙维会 主任医师

青岛市城阳人民医院感染科

孙文兵 教授

首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

汤朝晖 主任医师

上海交大医学院附属新华医院肝胆外科及微创外科

王道荣 教授

江苏省苏北人民医院普通胃肠外科

## 志谢

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王卫东 主任医师  
佛山市顺德区第一人民医院普外二区肝胆胰脾外科

王玉娟 主任护师  
首都医科大学电力教学医院护理部

王长森 教授  
大连医科大学附属第一医院普外科

邬林泉 教授  
南昌大学第二附属医院肝胆胰外科

吴焕淦 教授  
上海市针灸经络研究所中医针灸

吴巧凤 研究员  
成都中医药大学针灸推拿学院

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

肖江卫 主任医师  
川北医学院附属医院胃肠外科

徐萍 教授  
上海市松江区中心医院消化内科

徐决 副主任医师  
上海复旦大学附属中山医院肝癌研究所

于珮 主任医师  
天津医科大学代谢病医院内分泌与代谢病

张福奎 主任医师  
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张海蓉 教授  
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张秋瓚 主任医师  
天津市第四中心医院消化科

张炜 副教授  
江苏大学附属医院江苏大学附属医院

张宗明 教授  
首都医科大学北京电力医院普外科

郑雪梅 主任护师  
西安交通大学第一附属医院护理部

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱元民 主任医师  
北京大学人民医院消化内科





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

