

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 18 日 第 25 卷 第 35 期 (Volume 25 Number 35)



35 / 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
董卫国教授
董卫教授
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	范应方主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张炜副教授	范跃祖教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张小晋主任医师	方哲平主任医师	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
张燕主任医师	傅廷亮教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
邵敏副教授	耿智敏主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟碧慧教授	宫轲教授	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
钟英强教授	顾晋教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周国雄主任医师	顾岩教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周力主任医师	管小青教授	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
周新民教授	韩天权教授	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱强教授	何向辉主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
	黄成副主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
消化外科学	黄耿文副主任医师	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白日星主任医师	黄恺主任医师	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白松主任医师	计勇教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白雪副主任医师	英卫东教授	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉作教授	江艺主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
白月至主任医师	姜波健教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
卜献民教授	姜洪伟主任医师	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建春教授	蒋小华副教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
蔡金贞教授	金黑鹰教授	齐清会教授	王铮副研究员	郑建勇副教授
柴新群主任医师	金山主任医师	乔世峰主任医师	王志明教授	郑民华教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	支巧明主治医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	秦建民主任医师	尉继伟教授	智绪亭教授
陈光教授	康春博主任医师	秦仁义教授	魏东主任医师	周进学副教授
陈海龙教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周平红教授
陈积圣教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周彤教授
陈进宏主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周伟平教授
陈凇教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周翔宇副主任医师
陈龙奇主任医师	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周志祥教授
陈平教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	朱海宏副主任医师
陈汝福教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱继业教授
陈思曾教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱建平主任医师
陈晓鹏教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建伟教授
陈钟教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱世凯副教授
程树群副教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱小朝副主任医师
迟天毅副教授	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱正纲教授
仇毓东教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱志军教授
褚海波主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	邹小明教授
崔清波副教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	
崔彦主任医师	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	消化感染病学
崔云甫教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	白浪副教授
戴朝六教授	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	陈国凤主任医师
戴冬秋教授	李训教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈红松研究员
单云峰主任医师	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈建杰教授
丁健华主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈良主任医师
丁义涛教授	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈茂伟教授
丁永斌主任医师	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	程明亮教授
杜国盛主任医师	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程书权教授
杜顺达副教授	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	戴二黑教授
杜潇副教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师	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
江海清教授
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
聂颢副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阎教授
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
张僖主任医师
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
周建英教授

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
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
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
李珑主任护师
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

- 3089 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

- 3094 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

- 3104 直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

- 3109 关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王鹏

- 3115 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

- 3123 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严磊, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

临床研究

- 3133 *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

文献综述

- 3141 mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

3149 困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

临床实践

3155 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

3161 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

病例报告

3167 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平

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

- 3103 《世界华人消化杂志》栏目设置
3114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3122 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3132 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3140 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3148 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3160 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3166 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. 主要从事中医药防治脾胃病的微生态学机理及制剂研究. 现任湖南省微生物学会常务理事, 湖南省重点学科“方剂学”学术带头人, 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 湖南省高校学科带头人. 主持科研项目20项, 获省部级科技成果奖4项、国家发明专利10项, 主编专著3部, 发表学术论文290多篇, 其中SCI 收录6篇, CSCD收录150余篇.

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 2017-12-18

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<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 35 December 18, 2017

EDITORIAL

- 3089 Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

Xia JY, Ji XL

- 3094 Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Ye JZ, Zhong BH

- 3104 Magnetic resonance imaging of rectal cancer

Cai R, Ren G

- 3109 Ponderings on low rectal surgery

Ding YB, Wang P

- 3115 Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 3123 Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ

CLINICAL RESEARCH

- 3133 Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY

REVIEW

- 3141 Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Peng M, Yang XF

- 3149 Advances in management of difficult biliary access

Wu DX, Chen YD, Liu P

CLINICAL PRACTICE

- 3155 Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver
computed tomography

Shen RF, Yan ZH, Wang J

- 3161 Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary
system diseases

Zhou CF, Ji JX

CASE REPORT

- 3167 Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 35 December 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*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan 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 December 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

<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

<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.

警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

夏靖媛, 纪小龙, 武警总医院病理科 北京市 100039

纪小龙, 教授, 主任医师, 主要从事早期癌的诊断研究.

作者贡献分布: 本文由夏靖媛收集资料; 纪小龙整理完成.

通讯作者: 纪小龙, 教授, 主任医师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院病理科. geexl@126.com
电话: 010-57976761

收稿日期: 2017-09-30

修回日期: 2017-10-30

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-12-18

Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji

Jing-Yuan Xia, Xiao-Long Ji, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to: Xiao-Long Ji, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. geexl@126.com

Received: 2017-09-30

Revised: 2017-10-30

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-12-18

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in China. The low detection rate of early GC is one of the reasons for its high mortality rate. Thanks to the application of new gastroscopy technology, the detection rate of early GC has increased.

Highly differentiated adenocarcinoma accounts for about 70% of all early GC cases; however, well-differentiated adenocarcinoma is difficult to diagnose because of its non-significant structural abnormality and cellular atypia. Gastritis cystica profunda is a rare disease characterized by the presence of the gastric intrinsic gland in the muscularis mucosa and/or submucosa, which is easily confused with highly differentiated adenocarcinoma. Therefore, attention should be paid to the identification of these two different entities in the clinical work.

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

Key Words: Gastric cancer; Well-differentiated adenocarcinoma; Gastritis cystica profunda; Pathological diagnosis

Xia JY, Ji XL. Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3089-3093 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3089.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3089>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见恶性肿瘤, 死亡率较高的原因之一是早期GC的检出率低. 胃镜新技术的应用使得早期GC的检出率增高, 早期GC中高分化腺癌占70%左右, 因此临床工作中遇到高分化腺癌的比例也随之增高. 高分化腺癌因其组织结构和细胞异型性较小, 诊断困难. 深在性囊性胃炎是一种罕见疾病, 表现为胃固有腺体位于黏膜肌层和/或黏膜下层, 易与高分化腺癌混淆. 在病理工作中应注意对两者进行鉴别.

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

关键词: 胃癌; 高分化腺癌; 深在性囊性胃炎; 病理诊断

核心提要: 胃高分化腺癌的组织结构和细胞异型性较小, 因此浸润性高分化腺癌易与深在性囊性胃炎混淆。在病理组织学诊断中应注意从临床表现、大体形态、组织学形态、免疫组织化学、腺体个数以及浸润性等方面进行鉴别诊断。

夏靖媛, 纪小龙. 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3089-3093 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3089.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3089>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球最常见的消化系统肿瘤, 在我国其死亡率居恶性肿瘤第3位, 占全球GC死亡人数的1/4^[1-3]. GC有多种分类方式, 在临床病理中, 多采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型, WHO分型(2010版)中根据GC腺体的组织结构和细胞异型性大小将管状腺癌分为高分化、中分化和低分化^[4]. 胃中低分化腺癌的组织结构和细胞异型性较大, 容易区分诊断; 而高分化腺癌的形态特征为腺管结构明显可见基底膜, 腺管的形状及大小比较规则, 癌细胞异型性不大^[5]. 因其组织结构和细胞异型性小, 临床工作中, 病理医生难将其与良性病变鉴别. 最近工作中, 遇到将胃高分化腺癌误诊为深在性囊性胃炎(gastritis cystica profunda, GCP)的案例, 因此本文对GCP和胃高分化腺癌的特征及鉴别要点的相关研究做一述评.

1 早期GC

我国GC死亡率较高原因之一是早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的检出率低, 只有10%左右, 而日韩国家可高达50%-70%^[6]. 胃GC的预后与分期紧密相关, EGC的5年生存率可达90%, 而进展期GC的5年生存率只有10%左右^[7-9], 因此如何提高EGC的检出率是国内外一直关注的热点问题. 在GC的众多检查方法中, 胃镜取活检做病理组织诊断准确率最高. 近些年胃镜技术飞速发展, 常用的窄带成像技术与放大内镜结合可观察到胃黏膜腺体表面小凹结构及黏膜浅表微血管状态, 并对病变良恶性进行判断^[10-13], 超声内镜可检测胃黏膜深部结构^[14,15]. 这些技术的发展使得EGC的检出率逐步提高^[16], EGC是指癌组织仅局限于胃黏膜层或黏膜下层, 不论有无淋巴结转移.

根据病理组织学分型(WHO分型)^[17]可以将GC分为: 乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、

腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、未分化癌. GC分型中, 管状腺癌约占80%, 管状腺癌根据分化程度分为高、中、低分化, 在EGC中, 高分化腺癌可达70%以上^[18]. 因此, 在临床工作中遇到的胃高分化腺癌病例也随之增多.

2 胃高分化腺癌的临床诊断难点

胃镜技术的发展使得更多的胃部疾病能够及时发现并治疗, 普通小息肉可以通过胃镜切除, 深部或严重病变可以采用内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)以及手术切除治疗^[19-21]. 在临床工作中发现, ESD和手术切除的胃组织标本中, 有时可见到高分化腺癌突破黏膜肌层到达黏膜下层, 而高分化腺癌的腺体形态及大小相对规则, 细胞的异型性不大, 对此, 能否诊断为胃高分化腺癌浸润到黏膜下层, 病理医生判断困难. 尤其对于分化极好的腺癌, 其形态特征为腺腔结构较规则, 细胞异型性小, 胞浆丰富, 基底核明显可见^[22-25], Ushiku等^[22]分析21例术后病理诊断为伴有肠化生的分化极好的胃腺癌的形态特征, 在这21例中有18例的胃镜未被诊断为癌.

3 胃高分化腺癌和GCP

当这种高分化腺癌突破黏膜肌层到达黏膜下层时, 由于腺体结构和细胞的异型性相对较小, 仍不易做出癌的诊断, 容易误诊为良性病变, 如腺体异位、胃肠间质瘤^[26]、GCP等. 近年来, 在胃组织标本的病理诊断中, 关于高分化腺癌病例中伴有GCP的文献^[27-31]报道时有出现, 同时也有把早期胃癌诊断为GCP的文献^[31,32]描述, 如何对两者进行鉴别区分是病理诊断需要注意的内容.

4 GCP的认识过程

GCP组织学特征为胃黏膜腺体位于黏膜肌层和/或黏膜下层, 并伴有囊性扩张^[33], 是一种非常罕见疾病, 其在GC中的发病率仅为1.5%^[34]. GCP最早是在1972由Littler和Gleibermann^[35]首次进行描述, 47岁男性患者, 因上腹部疼痛和黑便就诊, 18年前做过胃肠吻合术, 此次在吻合口处发现息肉状肿物进行切除, 组织学表现为胃固有腺体位于黏膜肌层和/或黏膜下层, 腺体囊性扩张, 伴有结缔组织增生及炎细胞. GCP曾命名为胃囊性息肉^[35]、胃扩张性黏膜下囊肿^[36]、黏膜下异位胃腺体^[37]. GCP常在有胃部手术史的部位发现^[38], Park等^[39]首次报道了无胃部手术史的GCP, 近些年来关于其在无胃部手术史的案例报道逐渐增多^[40-44]. 目前GCP病因不清, 多认为手术、缝线、炎症、黏膜缺血等均可刺激黏膜腺体

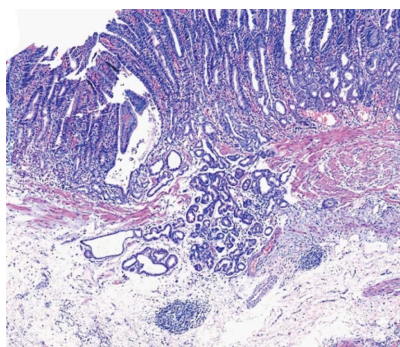


图 1 深在性囊性胃炎特点是固有层腺体无异型性, 一族腺体从固有膜连续至黏膜下层。

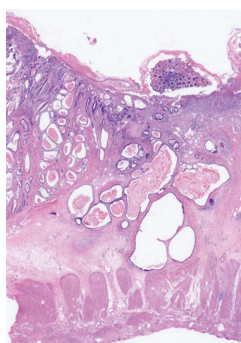


图 2 高分化腺癌的特点是分隔开的不规则腺管浸润至黏膜下层。

导致GCP生成^[45,46], 也有文献^[47,48]报道EB病毒和幽门螺杆菌感染与GCP的发生密切相关。GCP临床表现无特异性, 与其他胃部疾病相似, 可表现为腹痛、腹胀、恶心、消化道出血、体质量减轻等^[40], 男女发病比为3.6:1, 发病年龄中位数为60岁, 常见发生部位依次为胃体、胃底、胃窦、贲门部^[34]。GCP在胃深部, 常用的普通白光内镜只能观察到胃黏膜浅表部位, 因此多采用计算机断层扫描(computed tomography, CT)和超声内镜检查辅助诊断, 其CT扫描显示为胃壁不规则隆起增厚或伴有腔内肿块^[42]; 超声内镜下显示多个囊腔或黏膜下囊肿, 或是表现为胃壁大范围增厚及黏膜下层低回声区^[49,50]。

5 胃高分化腺癌与GCP的鉴别诊断要点

GCP的影像学检查无特异性表现, 主要诊断以组织学特征为主。GCP为胃固有腺体位于黏膜肌层和/或黏膜下层, 而常规胃镜活检只能取到黏膜层或黏膜肌层, 因此多采用EMR或ESD切除标本进行诊断。GCP中有时会伴有高分化腺癌的存在, 在病理诊断中可从以下方面进行鉴别区分: (1)临床表现: 与胃高分化腺癌相比, GCP患者发病年龄偏小, 男性偏多, 较少伴有体质量减轻、食欲不振、腹胀等症状; (2)大体表现: GCP表现为壁内肿块、质软、黏膜光滑; 胃高分化腺癌形态多

样, 黏膜可呈凸起、平坦、凹陷, 呈溃疡样改变, 界限清晰^[51]; (3)组织学表现: GCP表现为囊性、腺体扩张、固有层腺体无异型性、成簇腺体从固有膜连续至黏膜下层(如图1); 胃高分化腺癌腺体中单个或小簇状细胞有一定程度的异型性、核异型性, 核仁明显^[52], 且表现为分隔开的不规则腺管浸润至黏膜下层(如图2); (4)免疫组织化学: 胃高分化腺癌中Ki-67、p53、p21的表达明显高于癌前病变^[53,54], 因此相对于正常组织, GCP中Ki-67、p53、p21的表达虽有增高趋势^[55], 仍可以作为辅助诊断的参考; (5)侵袭性: GCP多存在于黏膜下层, 而胃高分化腺癌可浸润至组织各层; (6)腺体个数: GCP腺体个数较多(3个以上), 而胃高分化腺癌腺体可单个存在。

6 结论

GCP通常被认为是良性病变, 虽然也有文献^[32,56]报道怀疑可能是癌前病变, 但现有文献^[57]中, GCP经诊断治疗后没有出现复发和转移现象。而胃高分化腺癌属于恶性肿瘤, 根据肿瘤大小和侵犯深度行内镜切除或手术切除, 存在复发和转移的风险。临床上对两者的处理方式不同, 因此在病理诊断中需注意对两者进行鉴别, 以防误诊后导致治疗不足或过度。

文章亮点

背景资料

深在性囊性胃炎(gastritis cysticaprofunda, GCP)是一种罕见疾病, 目前国内多是个案报道, 其病因不清, 多认为是一种良性病变, 预后较好。临床病理医生对其认识不足, 容易误诊为其他疾病, 当误诊为高分化腺癌时, 两者的治疗方式及预后不同, 可导致治疗不足或过度。

研发前沿

GCP多发生于胃深部组织, 易与多种胃部疾病混淆。本文详细介绍了GCP与高分化腺癌的各自特征及鉴别要点, 有助于工作中对两者进行区别认识。

创新盘点

本文总结GCP与高分化腺癌两者在临床表现、病理组织、免疫组织化学等不同点进行鉴别诊断。

应用要点

根据GCP与高分化腺癌两者在临床表现、病理组织、免疫组织化学等不同点, 有助于病理医生鉴别区分。

同行评价

本文总结了GCP与高分化腺癌的鉴别问题, 对二者的

病理特征和临床表现进行了详细描述, 对临床认识这种少见疾病有很好借鉴意义。

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化内科;
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

7 参考文献

- Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
- 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 1: 1-8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001]
- 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2017; 25: 1-7 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A001]
- 于颖彦. 胃癌经典分型在分子分型时代的临床诊断价值. *中华胃肠外科杂志* 2014; (01): 18-20 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.01.004]
- 刘复生. 中国肿瘤病理学分类(上). 科学技术文献出版社发行部, 2001
- 廖专, 孙涛, 吴浩, 杨帆, 邹文斌. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙). *胃肠病学* 2014; 34: 408-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.07.006]
- Gomez JM, Wang AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 369-378 [PMID: 25013389]
- 黄宝俊, 孙哲, 王振宁, 徐惠绵. 早期胃癌术后复发、转移临床病理因素分析(附629例报告). *中国实用外科杂志* 2015; (10): 1091-1094 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.10.17]
- Huang Q, Fang C, Shi J, Sun Q, Wu H, Gold JS, Weber HC, Guan W, Zhang Y, Yu C, Zou X, Mashimo H. Differences in Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma between Proximal and Distal Location in 438 Chinese Patients. *Sci Rep* 2015; 5: 13439 [PMID: 26310451]
- Kim KO, Ku YS. Is image-enhanced endoscopy useful for the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumor? *Clin Endosc* 2013; 46: 248-250 [PMID: 23767035 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.248]
- Hayee B, Inoue H, Sato H, Santi EG, Yoshida A, Onimaru M, Ikeda H, Kudo SE. Magnification narrow-band imaging for the diagnosis of early gastric cancer: a review of the Japanese literature for the Western endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 452-461 [PMID: 23632326 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1333]
- Hussain I, Ang TL. Evidence based review of the impact of image enhanced endoscopy in the diagnosis of gastric disorders. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 741-755 [PMID: 28042388 DOI: 10.4253/wjge.v8.i20.741]
- 郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3917-3922 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i24.3917]
- 闫炎, 吴齐, 步召德, 季加孚. 术前超声内镜对早期胃癌浸润深度的诊断价值及其影响因素分析. *中国肿瘤* 2014; 23: 1039-1043 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.12.A017]
- 程灿昌. 超声内镜对消化道早期癌的诊断价值. *实用癌症杂志* 2016; (01): 114-116 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.01.034]
- 李国华, 陈幼祥, 郭贵海, 周小江, 廖旺娣, 舒徐, 刘志坚, 李弼民, 祝荫, 吕农华. 613例早期胃癌的临床病理特点分析. *江西医药* 2014; (09): 793-795 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2014.09.004]
- 于颖彦, 朱正纲. 2010版WHO胃肿瘤临床病理学分类及分期解读. *外科理论与实践* 2011; 16: 508-512
- 丁妍, 刘伟, 岳萌, 赵群, 刘月平. 378例早期胃癌病理特征分析. *临床与病理杂志* 2015; 35: 924-927 [DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.011]
- 徐国良, 罗广裕, 林世永, 高晓燕, 李茵, 单宏波, 张蓉, 黎建军, 贺龙君, 王国宝. 内镜下黏膜切除术及内镜黏膜下剥离术治疗上消化道早期癌及癌前病变. *中国内镜杂志* 2010; 16: 1013-1016
- Ning B, Abdelfatah MM, Othman MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 88-98 [PMID: 28446997 DOI: 10.21037/acs.2017.03.15]
- Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15 [PMID: 26234303 DOI: 10.1111/den.12518]
- Ushiku T, Arnason T, Ban S, Hishima T, Shimizu M, Fukayama M, Lauwers GY. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: analysis of diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2013; 26: 1620-1631 [PMID: 23723017 DOI: 10.1038/modpathol.2013.98]
- Yao T, Utsunomiya T, Oya M, Nishiyama K, Tsuneyoshi M. Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical features. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2510-2516 [PMID: 16688795 DOI: 10.3748/wjg.v12.i16.2510]
- Miyaoka Y, Izumi D, Mikami H, Yasaki T, Morito Y, Imaoka H, Fujishiro H, Kouge N, Imaoka T, Onuma H. A Case Report of an Extremely Well Differentiated Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type Successfully Treated with ESD. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53: 1778-1785
- McFarland S, Manivel CJ, Ramaswamy A, Mesa H. Gastric-type extremely well-differentiated adenocarcinoma arising in the blind pouch of a bypassed stomach, presenting as colonic pseudo-obstruction. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 499-501 [PMID: 26424554]
- Carvalho JR, Quadros AC, Meireles L, Alves I, Moura Dos Santos P, Serejo F, Ferreira C, Freire JP, Velosa J. Gastritis cystica profunda mimicking a GIST - A diagnostic challenge. *Gastroenterol Hepatol* 2017 Sep 18 [Epub ahead of print] [PMID: 28935123 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.009]
- Yoon JB, Lee BE, Kim DH, Park DY, Jeon HK, Baek DH, Kim GH, Song GA. A Rare Case of Early Gastric Cancer Combined with Underlying Heterotopic Pancreas. *Clin Endosc* 2017 Aug 31 [Epub ahead of print] [PMID: 28854774 DOI: 10.5946/ce.2017.055]
- Lee SJ, Park JK, Seo HI, Han KH, Kim YD, Jeong WJ, Cheon GJ, Eom DW. A case of gastric inverted hyperplastic polyp found with gastritis cystica profunda and early gastric cancer. *Clin Endosc* 2013; 46: 568-571 [PMID: 24143322 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.568]
- Ogasawara N, Noda H, Kondo Y, Yoshimine T, Sugiyama T, Kimura M, Inoue S, Takahashi E, Sasaki M, Kasugai K. A case of early gastric cancer arising from gastritis cystica profunda treated by endoscopic submucosal dissection. *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8: 270-275 [PMID: 25408629 DOI: 10.1159/000368076]
- Butt MO, Luck NH, Hassan SM, Abbas Z, Mubarak M. Gastritis profunda cystica presenting as gastric outlet obstruction and mimicking cancer: A case report. *J Transl Int Med* 2015; 3: 35-37 [PMID: 27847884 DOI: 10.4103/2224-4018.154296]

- 31 门方丽, 高杰, 魏文超, 郭妮, 吴凤婷. 胃混合性早癌伴深在性囊性胃炎一例. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 216-217 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.019]
- 32 Moon SY, Kim KO, Park SH, Yoo KS, Park CH, Kim JH, Park CK, Jun SY. Gastritis cystica profunda accompanied by multiple early gastric cancers. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55: 325-330 [PMID: 20697192]
- 33 McCurdy KR, Parmar K, de Melo SW. Gastritis Cystica Profunda: A Deeper Problem. *ACG Case Rep J* 2016; 3: e125 [PMID: 27807577 DOI: 10.14309/crj.2016.98]
- 34 Laratta JL, Buhtoiarova TN, Sparber LS, Chamberlain RS. Gastritis Cystica Profunda: A Rare Gastric Tumor Masquerading as a Malignancy. *Surg Sci* 2012; 3: 158-164 [DOI: 10.4236/ss.2012.33031]
- 35 Littler ER, Gleibermann E. Gastritis cystica polyposa. Gastric mucosal prolapse at gastroenterostomy site, with cystic and infiltrative epithelial hyperplasia. *Cancer* 1972; 29: 205-209 [PMID: 5007382]
- 36 Iwanaga T, Koyama H, Takahashi Y, Taniguchi H, Wada A. Diffuse submucosal cysts and carcinoma of the stomach. *Cancer* 1975; 36: 606-614 [PMID: 1157023 DOI: 10.1002/1097-0142(197508)36:2<606::AID-CNCR2820360243>3.0.CO;2-V]
- 37 Yamagiwa H, Matsuzaki O, Ishihara A, Yoshimura H. Heterotopic gastric glands in the submucosa of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 1979; 29: 347-350 [PMID: 452898]
- 38 Wu MT, Pan HB, Lai PH, Chang JM, Tsai SH, Wu CW. CT of gastritis cystica polyposa. *Abdom Imaging* 1994; 19: 8-10 [PMID: 8161914]
- 39 Park JS, Myung SJ, Jung HY, Yang SK, Hong WS, Kim JH, Kang GH, Ha HK, Min YI. Endoscopic treatment of gastritis cystica polyposa found in an unoperated stomach. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 101-103 [PMID: 11427856 DOI: 10.1067/mge.2001.114412]
- 40 谭轶, 周巍, 罗和生, 于红刚. 深在性囊性胃炎7例临床特点分析. *疑难病杂志* 2017; 6: 627-629 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.06.022]
- 41 Yu XF, Guo LW, Chen ST, Teng LS. Gastritis cystica profunda in a previously unoperated stomach: a case report. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3759-3762 [PMID: 25834348 DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3759]
- 42 何志刚, 单国栋, 陈红潭, 马敏俊, 许国强. 深在性囊性胃炎6例诊治分析. *中国内镜杂志* 2016; 22: 105-107
- 43 李仁君, 陈刚, 张世栋, 彭钧, 张二春, 李敏. 深在性囊性胃炎五例. *中华消化杂志* 2015; 30: 221-221 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.06.020]
- 44 Béchade D, Desramé J, Algayres JP. Gastritis cystica profunda in a patient with no history of gastric surgery. *Endoscopy* 2007; 39 Suppl 1: E80-E81 [PMID: 17440878 DOI: 10.1055/s-2006-945070]
- 45 Machicado J, Shroff J, Quesada A, Jelinek K, Spinn MP, Scott LD, Thosani N. Gastritis cystica profunda: Endoscopic ultrasound findings and review of the literature. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 131-134 [PMID: 24955343 DOI: 10.4103/2303-9027.131041]
- 46 Lee TH, Lee JS, Jin SY. Gastritis cystica profunda with a long stalk. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 821-822; discussion 822 [PMID: 23433598 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.004]
- 47 Wiedemann T, Loell E, Mueller S, Stoeckelhuber M, Stolte M, Haas R, Rieder G. Helicobacter pylori cag-Pathogenicity island-dependent early immunological response triggers later precancerous gastric changes in Mongolian gerbils. *PLoS One* 2009; 4: e4754 [PMID: 19270747 DOI: 10.1371/journal.pone.0004754]
- 48 Kim L, Kim JM, Hur YS, Shin YW, Park IS, Choi SJ, Han JY, Chu YC, Kim KH. Extended gastritis cystica profunda associated with Epstein-Barr virus-positive dysplasia and carcinoma with lymphoid stroma. *Pathol Int* 2012; 62: 351-355 [PMID: 22524666 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02806.x]
- 49 程捷瑶, 吴晰, 杨爱明, 邹龙, 姚方, 郭涛, 伍东升, 冯云路, 蒋青伟, 周炜洵, 陆星华. 超声内镜对浅表胃癌诊断及治疗决策的影响. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 663-666 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.10.003]
- 50 Okada M, Iizuka Y, Oh K, Murayama H, Maekawa T. Gastritis cystica profunda presenting as giant gastric mucosal folds: the role of endoscopic ultrasonography and mucosectomy in the diagnostic work-up. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 640-644 [PMID: 7988836 DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70272-1]
- 51 Ang TL, Khor CJ, Gotoda T. Diagnosis and endoscopic resection of early gastric cancer. *Singapore Med J* 2010; 51: 93-100 [PMID: 20358145]
- 52 Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 641-649 [PMID: 18424243 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.039]
- 53 高文华, 付勇, 谷翠华, 卢宁. EGFR、CEA、p53在胃癌组织中的表达及意义. *现代肿瘤医学* 2015; (13): 1874-1878 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.13.28]
- 54 李岩. 胃癌肿瘤标志物及临床意义. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 11-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2011.01.005]
- 55 Mitomi H, Iwabuchi K, Amemiya A, Kaneda G, Adachi K, Asao T. Immunohistochemical analysis of a case of gastritis cystica profunda associated with carcinoma development. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1226-1229 [PMID: 9867104]
- 56 Tsuji T, Iwahashi M, Nakamori M, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ojima T, Akamatsu H, Yamaue H. Multiple early gastric cancer with gastritis cystica profunda showing various histological types. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1150-1152 [PMID: 18705349]
- 57 National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, "Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Research Data (1973-2008)". 2012. Available from: URL: <http://www.seer.cancer.gov/>

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

叶俊钊, 钟碧慧, 中山大学附属第一医院消化科 广东省广州市 510080

钟碧慧, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81170392, 81670518; 广州市产学研协同创新重大专项, No. 201604020155; 广东省科技计划项目, Nos. 2013B021800290, 2014A020212118.

作者贡献分布: 本文由叶俊钊完成; 钟碧慧审校.

通讯作者: 钟碧慧, 教授, 博士生导师, 510080, 广东省广州市越秀区中山二路58号, 中山大学附属第一医院消化科. sophiazhong@hotmail.com
电话: 020-87755766

收稿日期: 2017-09-15

修回日期: 2017-11-05

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Jun-Zhao Ye, Bi-Hui Zhong

Jun-Zhao Ye, Bi-Hui Zhong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170392 and No. 81670518; Guangzhou Science and Technology Program for Fundamental Research, No. 201604020155; Science and Technology Program of Guangdong Province, No. 2013B021800290 and No. 2014A020212118.

Correspondence to: Bi-Hui Zhong, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 58 Zhongshan Er Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. sophiazhong@hotmail.com

Received: 2017-09-15

Revised: 2017-11-05

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the leading cause of chronic liver disease all over the world, which places a crushing burden on public health. During the past three decades, steady progress has been made in the evolving concepts of NAFLD, novel diagnostic methods to stage liver steatosis and fibrosis progression, and new pharmacological approaches for disease treatment, which have contributed to a revolutionary success. However, effective preventive and therapeutic strategies are still urgently needed. A better understanding of the research history of NAFLD will be helpful for its scientific prevention and treatment. In this review, we will discuss the progress in the understanding of the epidemiology, diagnosis, treatment, and pathogenesis of NAFLD.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Liver disease; Research history

Ye JZ, Zhong BH. Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3094-3103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3094.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3094>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为当今全球第一大肝脏疾病, 其疾病特点带了沉重的负担, 实现有效防治刻不容缓. 虽然对其诊治和机理的研究已进行了30多年, 在多个层面取得了革命性的进展, 但有效的药物和治愈方法仍然处在探索阶段. 科学防治NAFLD有赖于对疾病研究史有更深入的了解. 本文以NAFLD研究的发展

简史为线索, 全面回顾了NAFLD领域流行病学、诊断与评估、治疗及发病机制关键研究的相关背景、成果和意义。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肝病; 研究历程

核心提要: 回顾非酒精性脂肪性肝病的研究历史, 其广泛流行严重威胁全球健康, 相应的评估手段不断取得突破, 在脂肪变和纤维化的诊断媲美组织病理检查。治疗上仍以生活方式调整为基础的综合干预为主, 新药研究的结果充满前景。而基础研究的系列发现促进了对疾病发生发展的认识, 但尚待进一步深入研究。

叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3094-3103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3094.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3094>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由糖脂代谢紊乱诱发的以肝细胞脂质沉积为特征的肝脏疾病, 疾病谱包括单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH相关肝硬化及肝细胞癌^[1]。NAFLD从正式提出到发展至当今肝病最活跃的研究领域不足四十年, 而对其研究已经历了从无到有、从发现病理改变到精准评估、从认识疾病表现深入到分子机制研究的飞速发展历程。本文就NAFLD领域里程碑式的科研成果进行系统回顾, 旨在全方位展示这一重大研究领域取得的进展与突破, 并展望未来有望应用于NAFLD的新技术及新策略。

1 历史溯源

肝脏脂肪变作为病理学改变最早源于1842年英国解剖学家William Bowman通过显微镜下观察人肝脏标本后在*Lancet*杂志^[2]发表的题为“The minute anatomy of fatty degeneration of the live”的报告。随后长达百年, 人们普遍认为长期大量饮酒是引起脂肪肝的主要原因, 但是学者们在总结酒精性脂肪肝患者发生肝硬化的临床特点时不仅发现营养不良、肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗和糖尿病是引起肝脏脂肪沉积及肝硬化的独立危险因素, 而且在肥胖和患有糖尿病的无饮酒史人群中也有相当比例发生肝脏脂肪沉积^[3-5], 这些研究为揭示同样肝脏脂肪变表现下隐藏了病因迥异的

独立疾病奠定了基础。最终, 1980年梅奥诊所的研究者Ludwig首次提出“非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)”^[6]和1986年Schaffner提出了“非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)”的概念^[7], 正式确立NAFLD作为一类疾病。然而, 在疾病概念提出的最初十余年里, 有关NASH/NAFLD的研究多为流行调查, 重点关注在NAFLD对肝移植供体移植后肝存活的影响^[8], 直到Day等在1998年美国国立卫生院会议上^[9]总结NAFLD流行病研究并首次指出NASH能增加纤维化和肝硬化的发生风险, 从此确立了NAFLD在肝脏疾病中的重要地位, 掀起了学术界研究NAFLD的热潮。紧接着美国胃肠病学会也于2002年发布第一个NAFLD诊治指南^[10], 随后全球多个地区包括中国(2006年, 2010年)、日本(2015年)、亚太地区(2007年, 2017)、欧洲(2010年, 2016)、美国(2012年, 2017年)、世界胃肠病学会(2014年)等也不断发布和更新专门的指南, 极大地推动了NAFLD诊治规范化。

2 流行病学研究历程—全球健康的严峻挑战

在过去20多年中, NAFLD在全球的患病率和发病率不断上升。目前各国有关NAFLD患病率的报道超过700个, 据荟萃分析^[11]估计, NAFLD在全世界的患病率为25.24%, 其中中东及南美地区患病率最高(30.45%-31.79%), 非洲最低(13.48%), 亚洲27.37%。我国近十年其患病率大幅增长, 我们^[12]及国内其他区^[13]开展的流行病学调查显示NAFLD患病率高达26%-45%, 已经取代慢性病毒性肝病跃居我国慢性肝病之首。但有关NAFLD发病率的流行病学资料为数不多, 仅有的报道^[14]显示, NAFLD在国外发病率为30/10万-1000/10万, 而我国年发病率约2000/10万。尽管发病率相关研究仅在少数地区开展, 样本量不一并且随访时间较短, 但是已有的数据均显示每年NAFLD患者以惊人的速度在增加, 加上已有的庞大患者群, 表明NAFLD的蔓延已经不容忽视。而危险因素的调查^[1,11-14]发现, 年龄、男性、体质量增加、高血压、血脂紊乱、高尿酸血症、血红蛋白水平、胰岛素抵抗、血小板计数能够增加NAFLD发病的风险, 其中以肥胖等代谢综合征组分与NAFLD发生互为因果的关系得到明确, 越来越多学者把NAFLD归为代谢综合征的肝脏表现和代谢综合征重要的预警信号, 对人群进行NAFLD筛查具有重要价值。

NAFLD的高度流行促使了对其危害和自然史的深入研究。由于早期研究纳入对象的局限(包括疾病诊断无病理确诊、纳入患者中NAFLD疾病谱成分比例不一、样本量小等)和随访时间偏短, 对NAFLD是否

为良性病变颇有争议^[15,16]。近几年,以PRELHIN研究等为代表的数项调查通过纳入肝活检病理的人群和超10年的随访数据^[17-20],强有力地证实了NAFLD的全因死亡风险较普通人群显著增加29%-100%,前三位死亡原因心脑血管疾病(15.5%-46%)、肝外恶性肿瘤(8.1%-36.4%)、肝相关疾病(2.8%-36.5%)的死亡风险也显著增加。而其中NAFL患者死亡风险与对照组并无差异,真正增加死亡风险的是NASH,并指出肝纤维化程度是预测NAFLD不良预后的最重要危险因素^[21,22]。以肝硬化的发生和纤维化的进展作为结局观察^[23],同样发现NAFL与NASH转归截然不同。NAFL进展缓慢,随访10-20年患者肝硬化发生率仅0.6%-3%,而NASH患者10-15年内肝硬化发生率高达15%-25%且为NAFL发生肝硬化的必经阶段,其中年龄>50岁、肥胖(特别是内脏性肥胖)、高血压、2型糖尿病、胰岛素抵抗等指标是NASH和进展性肝纤维化的危险因素。除了研究NAFLD直接导致的不良结局,更有大量研究^[24]开始关注NAFLD早期对全身各系统造成的影响。目前已报道,多种疾病与NAFLD存在发病关联,包括胆石病、幽门螺杆菌感染、慢性肾脏病、多囊卵巢综合征、肌肉减少症、中枢性睡眠呼吸暂停、甲状腺功能低下、结肠息肉、骨质疏松等都被认为是其潜在的肝外并发症,这些发现把NAFLD的危害从代谢综合征扩展到全身多系统多疾病。

NAFLD流行情况的调查和自然史研究经过数十年的发展,使得对危害的认识不断加深,其不仅成为了全球第一大慢性肝病且发病人数仍在持续增长,而且与肥胖、糖脂代谢紊乱等多种危险因素交织共同增加包括肝硬化、2型糖尿病、心脑血管疾病及恶性肿瘤等多种重大疾病的发生风险,并可导致涉及全身各系统的多个肝外并发症。NAFLD造成的疾病负担已成为世界性难题^[22]。

3 评估手段的研究历程—迈向精准评估的时代

3.1 组织病理学 肝组织活检病理一直是NAFLD诊断的金标准。迄今为止,欧美多个学者和病理协作组先后推出了4个NAFLD病理评分标准,对于推动疾病认识和诊治规范化意义深远。1999年Brunt等^[25]首次以肝脏脂肪变的比例、炎症细胞浸润、肝细胞变性、纤维化分布对成人NASH肝活检标本病理进行分级,开创了半定量评价NAFLD病理的先河,后人亦因此将其命名为Brunt评分系统致以崇高的敬意。Brunt评分系统明确了肝细胞脂肪变性、气球样变、炎症坏死和窦周纤维化是NAFLD病理光镜下需要重点评价的形态学特征,一直为以后的病理标准沿用。然而,Brunt标

准仅把NASH活动度分为轻中重三级,相对粗略的评价不能满足临床试验药效判断的需要。为此,2005年美国NASH临床研究网络病理协会^[26,27]提出NAFLD活动度评分(NAS),该评分从肝脂肪变、小叶炎症和肝细胞气球样变三个维度分别对每个维度下按程度赋分,将每个维度得分相加算出总得分,评估治疗后整体组织学的变化和疾病进展,而对于纤维化分期则在Brunt标准基础上将腺泡III区窦周纤维化的分级细分为3个程度。该标准一经提出就受到广泛认可,至今依然是大部分NAFLD临床试验的观察终点。但是NAS积分的变化并未直观反映不同病理特征间对预后影响的差异,不适合评价患者预后。2012年欧洲脂肪肝抑制进展病理协会^[28]提出脂肪变性、炎症、纤维化积分代替NAS积分,该算法根据各个组织特征与预后的关联性大小调整了相应的赋分上限,并改为分别对肝脏脂肪变、活动度和肝纤维化进行评分,特别体现出了病理特征与临床预后紧密结合的理念。此外,根据既往研究指出,儿童NAFLD相比于成人肝细胞气球样变和Mallory小体更少见,汇管区慢性炎症比较明显,美国克利夫兰医院研究团队也在2012年^[29]提出了适用于儿童的NAFLD病理评分,对于儿童NASH的诊断和鉴别诊断提供了更好的参考。NAFLD组织学评分不断向着清晰化和个体化应用方向发展,各有其适用范围和优缺点,形成了全面而详细的组织学诊断模式,为临床诊治提供了重要的支持。但是,有关NAFLD中可见的其他组织学特征,如胆管损伤、界面炎、铁颗粒沉积、Mallory小体等在NAFLD中的评价意义仍有待探讨。期待未来的研究在大数据基础上纳入更多有价值的变量,建立出准确预测疾病自然转归与疗效评估的积分模型。

3.2 实验室检查 组织活检的有创性和取样局限限制了其临床应用,为了能准确无创评估NAFLD组织学特征,有关实验室检查评估肝脏脂肪变、炎症、及纤维化这些重要的组织学特征的研究方兴未艾^[1,28,29]。在预测肝脏脂肪变上,已经开发了多个基于常规指标建立的量化诊断模型^[1,29-32],分别包括SteatoTest、脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)、NAFLD肝脏脂肪评分、脂质累计量、肝脂肪变指数、基于中国人群的ZJU指数等,这些指标用于诊断脂肪肝的敏感度约80%,特异性约70%,其中SteatoTest[由 $\alpha 2$ -巨球蛋白、触珠蛋白、载脂蛋白A1、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, γ -GT)、总胆红素、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、体质量指数(body mass index, BMI)、总胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)、葡萄糖、年龄、性别建立]和FLI(由BMI、腰围、TG和 γ -GT)这两个模型得

到了大样本人群研究的验证, 是较为公认的NAFLD简易筛查工具, 但对于预测肝脏脂肪的确切含量价值十分有限。

在肝脏炎症评估方面, 临床上一直沿用传统的肝酶学指标如谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALT、 γ -GT判断肝细胞损伤和排除NASH^[33]。2006年有研究^[34]率先提出肝细胞凋亡标记物角蛋白18(cytokeratin18, CK-18)片段可能是诊断NASH的新标志物, 酶联免疫法检测不同的CK-18片段(包括M30抗原和M65抗原)诊断NASH的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积在0.71-0.93, 但是多个研究所验证的敏感性(59%-78%)和特异性(68%-87%)差异较大^[35], 而且确切界值的建立存在大量争议, 因此未得到指南建议在临床常规应用^[1]。还有的研究者试图围绕肝脏局部或全身有炎症的NAFLD患者向血清分泌促炎因子水平升高, 运用脂联素、成纤维细胞生长因子21、Ferritin、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1、IL-8、IL-18、sIL-2R等促炎标志物尝试鉴别NASH, 然而均处于初期阶段, 尚不能有效对NAFLD炎症进行准确评估^[29]。

在纤维化的诊断中, 除了已有的肝纤维化评价的血清学系统在NAFLD人群的验证(如AST与PLT比值指数、FIB-4指数、King's评分、Forns分数和单一肝纤维化血清学指标等), 也建立了专门针对NAFLD的简单无创的评分系统, 如NAFLD肝纤维化评分(由BMI、AST/ALT比值、糖尿病、血小板、白蛋白建立)、BARD评分(由BMI、血清AST/ALT比值、糖尿病建立)^[29]等。虽然这些系统可为初步快速排除显著肝纤维化及筛查出肝硬化的高危患者提供参考, 也对识别不良预后的高危患者具有一定价值, 但是不能精确判断肝纤维化的具体分期, 因而在临床应用受到很大局限。

回顾NAFLD实验室检测研究, 尽管新的生物标记和诊断模型陆续进入NAFLD的研究领域, 但是仍缺乏理想指标, 尚需继续探索准确性高、可重复性强的生物标记。

3.3 影像学检查 伴随NAFLD研究兴起, 影像学技术的应用也取得了巨大的突破, 新技术有望实现对NAFLD肝脏脂肪定量和纤维化的精准评估。普通超声是最早作为NAFLD影像学诊断的手段, 20世纪70年代欧美国国家逐渐开展此检查, 在早期NAFLD的流行病学研究中发挥重要贡献, 现今依然是肝脏脂肪变筛查的一线方法^[1], 但是其对早期纤维化及轻度脂肪变的检出不敏感^[1,36]。近二十年, 基于超声的剪切波组织弹性模量成像技术得到飞速发展, 有力地弥补了传统超声检

查的不足, 成为临床评估NAFLD的有力工具。第一代的瞬时弹性成像Fibroscan(2003年首次报道)诊断肝纤维化 \geq F2、 \geq F3、F4的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.84、0.93、0.95界, 对F3期以上肝纤维化的检出率可达75%-97%, 而且操作方便易行, 患者易于接受, 已获各大指南推荐作为NAFLD纤维化的一线筛查方法^[1,37-39], 但是对于BMI超过30的患者, 常规Fibroscan使用M型探头检测的失败率达25.5%, 尽管换用XL型探头可以增加成功率, 然而所得的界值较M型探头要低, 因此Fibroscan使用价值受限^[40,41]。基于瞬时弹性成像技术的受控衰减参数通过采集超声反向射频信号衰减对肝脂肪变进行半定量评估, 能为中重度脂肪变性程度提供一定参考, 研究显示其诊断脂肪变超过10%、33%和66%的AUC分别为0.77-0.79、0.70-0.84、0.73-0.84, 有望替代超声成为NAFLD的新筛查手段^[42-45]。在此基础上研发的第二代声辐射力脉冲(2005年首次报道)能在超声引导下成像^[39,46], 检测成功率更高, 采样范围更大, 而且进行二维成像, Meta分析证实以组织学评分作为参考标准其诊断F2期以上的AUC可达0.898。最新一代的实时剪切波弹性成像(2005年首次报道)^[39,46]在增大取样面积的同时, 还能形成实时二维弹性成像, 通过不同颜色标识感兴趣区域内弹性模量的分布情况, 对组织软硬程度迈向直观化, 尤其适用检测肝脏纤维化不均匀, 甚至有望克服肝活检的不足, 大幅提升诊断准确性, Meta分析^[46]显示SWE诊断NAFLD患者F2期以上纤维化的AUC达0.855, F4期的AUC为0.97, 且诊断准确性显著高于Fibroscan, 相信有望为NAFLD超声诊断带来新突破。

磁共振技术的发展则是NAFLD无创诊断发展史中最为重要的一环, 在脂肪变和纤维化评估中具有独特优势和领导地位^[47]。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是检测活体组织细胞代谢及生理生化改变的唯一方法, 而质子磁共振波谱(¹H MRS)利用过记录特定频率下脂质分子磁共振吸收强度(即吸收峰面积), 即可反映肝细胞中相应脂肪的浓度。自2007年首次证实¹H MRS脂肪分数与离体人肝组织生化试剂检测的TG水平显著相关, 大量临床研究均一致表明¹H MRS准确性与活检组织病理评分相当, 该技术已经成为无创诊断NAFLD肝脂肪含量的“金标准”^[47]。但是MRS测量不易成功、检测时间偏长且单次取样肝实质区域有限, 治疗前后的取样无法一致, 不利于治疗效果监测, 极大限制了在临床广泛应用。为了克服上述缺点, 不断有新磁共振后处理序列技术相继问世, 这些新方法在具备与MRS相当的准确性同时, 还具有多种独特优势, 如磁共振(DIXON/IDEAL水-脂分离技术)只

需患者在一次屏气中即可快速获得肝脏容积成像, 可以直观显示脂肪的肝内的分布, 并引入自校准发精确计算出脂肪所占分数, 为患者准确诊断NAFLD提供了更客观可靠的手段^[47]。此外, 新的磁共振技术在肝纤维化量化诊断上也展示出巨大潜力。磁共振弹性成像技术利用磁共振中附加机械波激发器检测剪切波引起肝组织的形变参数改变, 具备全肝脏扫描分析的能力, 突破了以往影像学检测及肝活检不可避免的取样局限, 已有小样本研究^[46]显示MRE诊断轻度肝纤维化(F1期)的准确性可达受试者工作曲线下面积0.82, 显著优于瞬时弹性成像技术。

建立高质量的影像学诊断评估标准可为开展评估治疗NAFLD的效果相关研究提供高质量的循证医学证据, 更将为如何应用相关技术为NAFLD患者制定实用而准确的随访方案奠定重要基础。目前以超声和磁共振两大领域的新技术已经成为NAFLD检查中的最重要组成, 然而迄今为止尚无一种影像学检查可检测肝脏的炎症和坏死, 期待随着新的功能成像(如磁共振成像弥散加权成像)、多模态技术和分子影像技术(如基于MicroRNA的探针靶向成像)不断涌现, 最终建立真正无创便捷的精准检测方法。

4 治疗的研究历程—渐露曙光

基于流行病学对NAFLD危险因素的认识, 通过干预生活方式减体质量治疗在20世纪90年代初被最早报道^[48]可以改善肝脏脂肪沉积。低热量饮食结合加强运动的生活方式调整以其有效、简便和无不良反应等优点成为NAFLD治疗的基石, 尤其在NAFLD超重人群中的证据最为充分。大量的临床研究^[49]和RCT研究明确了体质量下降程度与肝脏组织学获益呈正相关, 体质量下降3%-5%及以上可有效减轻脂肪变性, 但改善炎症则需要体质量下降7%-10%, 要获得纤维化的缓解则需要体质量下降12%及以上^[1], 并且减重后远期心血管疾病的发生也相应减少。具体的饮食运动治疗方案也得到更为深入的研究^[49], 如降低饮食中果糖和反式脂肪酸的摄入, 增加不饱和脂肪酸、膳食纤维素、蛋白质和维生素D摄取等均认为可能有助改善病情, 运动干预则以2007年美国运动医学会发布的减重方案成为标准, 即每周150 min以上的中等强度有氧运动, 随后的研究^[50]进一步比较不同运动方式的疗效, 发现有氧运动与无氧运动效果相当, 抗阻运动效果并不能取代有氧运动, 但是可以作为补充。

然而, 在临床实践中, 单纯依赖生活方式干预患者往往不能坚持导致治疗失败, 因而开发特效药一直成为研究的热点。自2003年后, 针对胰岛素抵抗、脂

代谢紊乱及细胞氧化应激损伤等发病机制开展了大量随机对照研究分别探讨二甲双胍、吡格列酮(胰岛素增敏剂)、降脂药(他汀类、贝特类和依折麦布)、抗氧化药物(熊去氧胆酸、维生素E)、甜菜碱、己酮可可碱(TNF- α 拮抗剂)、减肥药(1型大麻素受体抑制剂利莫那班、脂肪酶抑制剂奥利司他、脂肪酸促转运剂左旋肉碱)在NAFLD中的疗效^[51], 但是大多研究由于样本量少、随访时间短和未以肝脏组织学作为研究终点, 所得结论证据质量不足。其中2010年美国NAFLD临床研究协作组首次进行了在NAFLD领域的大样本、随机、双盲、对照、以组织学评价为终点的3期临床试验(PIVENS研究)^[52], 以证实维生素E和吡格列酮在NASH人群中的疗效, 结果显示维生素E组NAS评分改善明显优于安慰剂组(43% vs 19%), 但吡格列酮组(34%)与安慰剂组对比差异不显著。而吡格列酮和维生素E均改善组织学肝脂肪变及肝小叶炎症程度, 但对肝纤维化程度无效。尽管多个指南根据该研究推荐吡格列酮和维生素E可用于活检证实NASH的患者, 但是至今全球仍无药物管理机构批准药物用于治疗NAFLD。

传统药物治疗在NAFLD中效果十分有限, 开发新的靶向药物备受NAFLD领域研究者的瞩目和期待。2015年*Lancet*杂志^[53]发表了首个进入NAFLD 3期临床试验新药-胆汁酸通路激动剂奥贝胆酸治疗RCT研究结果(FLINT试验), 奥贝胆酸治疗后所有组织学指标包括肝脂肪变性、肝细胞气球样变、小叶炎症和纤维化均获得改善, 令人十分鼓舞, 但是瘙痒和低密度脂蛋白水平升高的副反应也引起担忧。其他新药^[54]包括胰高血糖素样肽-1受体激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体- α/γ 双受体激动剂、靶向线粒体的胰岛素敏化剂、靶向胆汁酸信号通路的激动剂(成纤维生长因子21、19类似物和依赖于钠离子的胆汁酸运输抑制剂Volixibat)、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、甲状腺素类似物、阻断细胞凋亡药物(半胱天冬酶抑制剂Emricasan、细胞凋亡信号调节激酶1抑制剂)、抑制炎症反应新药(趋化因子受体2和5抑制剂、半乳凝集素3抑制剂)、赖氨酰氧化酶样蛋白-2阻断剂、Rho激酶-2抑制剂等已经有小样本的研究甚至2期临床试验数据显示该药物可能有效作用胰岛素抵抗、脂质代谢、细胞凋亡、炎症反应和纤维化过程的多个信号通路, 有望成为新的治疗选择, 但仍需未来研究进一步明确疗效和安全性。

5 发病机理研究历程—任重道远

NAFLD的复杂的临床表型涉及遗传、营养代谢、免

疫炎症和细胞应激修复多个方面异常, 众多理论^[55]如二次打击学说、多次打击学说、游离脂肪酸二次异常转运假说、脂质异位沉积学说、内分泌失调、慢性炎症、肠道菌群失调的提出都只能反映疾病的冰山一角, 仍未建立统一完整的病因病机学说, 但是这些探索为揭开NAFLD的神秘面纱作出了重要贡献。

20世纪90年代初, 脂质合成的关键转录因子家族-固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)的发现为NAFLD的脂质沉积在转录层面调控的机制研究奠定了基础^[56,57]。随后系列研究集中在营养代谢过程中关键转录因子, 特别是核受体家族甲状腺激素受体、视黄酸X受体、法尼酸X受体、过氧化物酶体增殖剂激活受体和肝X受体与SREBPs及肝脂质合成之间的动态调控网络, 导致营养失调和代谢疾病的关键调控点(如核受体的多种翻译后修饰、核受体的辅助结合因子)及重要信号途径得以明确。近年来, 尤其在NAFLD形成过程中参与代谢紊乱、炎症反应及纤维化进展的多条主要分子信号通路和相关调控机制相继取得了重大进展: (1)业已证实NAFLD患者胰岛素抵抗在分子层面为胰岛素受体后信号转导障碍^[58], 即胰岛素与其受体结合启动受体自身磷酸化激活, 并进一步层级传递激活磷脂酰肌醇3激酶、丝/苏氨酸及下游效应分子过程中的障碍。其中脂肪酸代谢的活性产物成分(如鞘脂类、二酰基甘油)激活的蛋白激酶C^[59,60]、炎症激活的C-Jun氨基末端激酶1(c-Jun N-terminal kinases, JNK1)均是通过负调控胰岛素分子通路的多个节点磷酸化参与胰岛素抵抗发生和肝脏脂质蓄积的关键环节^[58,61]; (2)损伤肝细胞并驱动NAFL向NASH发生的炎症通路相继发现^[62], 包括线粒体游离脂肪酸过载诱导活性氧产生所启动的凋亡通路, 病原相关分子模式/损伤相关模式分子(如脂多糖、胆固醇结晶等)激活的炎症小体NLRP3活化Capase-1的促炎通路、炎症因子激活核因子核因子- κ B和JNK1启动的凋亡通路; (3)启动NAFLD纤维化发生的关键环节-导致肝星形细胞激活的相关通路得到明确, 包括肝损伤诱导Shh配体表达下激活的Hedgehog通路^[63]、肝脏局部过度激活的肾素-血管紧张素II-醛固酮通路^[64]和转化生长因子- β 信号通路^[65]。目前有关上述分子通路的上游调控及下游效应分子的研究方兴未艾, 相信随着研究的深入, 鉴定出能介导特异调控这些通路的分子将为NAFLD的治疗提供更有针对性的新策略。

近10年间, 在细胞生物学取得长足进步的同时, 针对NAFLD在细胞器层面的发病机制的研究亦同样取得了突破。围绕疾病状态下线粒体能量代谢障碍、自噬清除缺陷、氧化应激、内质网应激和铁沉积如何

参与能量代谢紊乱和细胞损伤所进行的研究极大深入了对疾病发展机制的理解^[66]。此外, 细胞或组织间分泌的细胞因子如脂联素、瘦素、成纤维因子21、视黄醇结合蛋白4和胰腺衍生因子PANDER等^[55]也被陆续发现可以通过脂肪-肝脏-胰腺器官间对话参与NAFLD全身代谢紊乱的发生和发展。最近5年, 有关肝脏免疫与NAFLD的关系成为新的研究热点, 研究发现, Kuffer细胞及炎症因子IL-6、CXCL10参与NASH炎症形成, 而肝脏脂肪变的同时也削弱了NKT细胞^[67]、CD4阳性T淋巴细胞免疫监视功能进而参与NASH相关肝癌的发生^[68]。这些研究表明内分泌-免疫-细胞稳态调节网络失衡在NAFLD发病中扮演着重要角色^[41]。

近年来, 得益于高通量组学研究技术的进步, 对NAFLD中易感基因^[69,70]、非编码RNA、表观遗传修饰、肠道微生态及代谢产物变化的鉴定为其发生机制提供了全新的认识^[71-75]。自2010年NAFLD临床研究协作组^[69]进行首个人群基因序列宏基因组分析以来, PNPLA、TM6SF2、APOC3、KRT8等基因突变和多态性位点被证实是NAFLD遗传风险因素。组织芯片也发现miR-134等多个微小RNA水平与NAFLD相关。尽管NAFLD分子机制研究是当前重点热点, 相关机理研究也不断取得新的成果, 但是由于分子间作用的网络性, 使得这些分子在NAFLD中扮演的角色存在多样性, 不同研究的结果往往存在差异甚至相反, 使得基础研究成果迅速转化为新药应用仍然道路漫长的。

6 结论

经过30余年的努力, 我们对NAFLD的临床和基础研究不断深入, 更加充分认识到NAFLD的危害。病理评分标准的不断发展, 影像学的检查尤其在MRS、超声弹性成像领域更多新技术的应用, 为肝脏脂肪的定量和NAFLD相关纤维化的精确评估提供了新的强有力支持。治疗上确立了以膳食结构调整和改变生活方式为主的基础治疗, 尽管尚缺乏特效药物, 但是新药临床试验前景广阔。而在发病机制研究上, 从器官间到细胞间再到细胞器以及分子通路的多层面研究取得了相当的进展, 但是依然面临转化不足的困境。回顾前人的研究历程, 这些积累必将推动早日解决NAFLD这一世界性难题。

文章亮点

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)从发现至今不足四十年, 但是已经一跃成为我国乃至全球第一大肝脏疾病。现代医学对这个疾病的

认识经历了许多演变, 检测方法和机理假说层出不穷。

研发前沿

随着对NAFLD认识的深入, 大量新观点、新手段和新治疗不断提出, 是目前肝脏研究的热点, 这些进展发生的来龙去脉以及未来应用趋势对NAFLD未来的研究具有重要影响。

创新盘点

本文系统阐述了NAFLD流行情况以及自然转归的重大发现、精准检测手段的兴起、治疗研究的进展以及不同阶段的分子机制研究的热点。

应用要点

回顾研究历程更加了解过去认识的局限, 明确NAFLD危害的严重、不同病理评分标准的特点、新检测手段的优势、治疗的局限和机制研究的概况。

同行评价

本文全面综述了国内外NAFLD的研究历程及其发病机制和诊断、治疗的最新进展, 对NAFLD的临床和基础研究及诊断和治疗具有一定的指导作用和价值。

同行评议者

沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 孙维会, 主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 夏金荣, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院消化内科

7 参考文献

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017 Jul 17. [Epub ahead of print] [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
- Bowman W. Observations on the minute anatomy of fatty degeneration of the liver. *The Lancet* 1842; 37: 560-561 [DOI: 10.1016/S0140-6736(02)99258-5]
- ZIEVE L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med* 1958; 48: 471-496 [PMID: 13521581]
- Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 235-238 [PMID: 3341254]
- Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol* 1938; 14: 347-364.9 [PMID: 19970395]
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438 [PMID: 7382552]
- Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283-298 [PMID: 3086934]
- Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 105-113 [PMID: 11296690 DOI: 10.1055/s-2001-12933]
- Zhao GN, Zhang P, Gong J, Zhang XJ, Wang PX, Yin M, Jiang Z, Shen LJ, Ji YX, Tong J, Wang Y, Wei QF, Wang Y, Zhu XY, Zhang X, Fang J, Xie Q, She ZG, Wang Z, Huang Z, Li H. Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4. *Nat Med* 2017; 23: 742-752 [PMID: 28481357 DOI: 10.1038/nm.4334]
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-1704 [PMID: 12404244]
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- Liao XH, Cao X, Liu J, Xie XH, Sun YH, Zhong BH. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5334-5339 [PMID: 23983438 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5334]
- Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51 [PMID: 24219010 DOI: 10.1111/jgh.12428]
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 [PMID: 16012941]
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 [PMID: 17006923 DOI: 10.1002/hep.21327]
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554 [PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368]
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]
- Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544 [PMID: 19625277 DOI: 10.1136/gut.2008.171280]
- Allen AM, Terry TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Incidence and Impact on Metabolic Burden and Death: a 20 Year-Community Study. *Hepatology* 2017 Sep 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28941364 DOI: 10.1002/hep.29546]

- 21 Brunt EM, Kleiner DE. Challenges in the hepatic histopathology in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 1539-1540 [PMID: 28159834 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313379]
- 22 Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology* 2016; 150: 1778-1785 [PMID: 26980624 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.005]
- 23 Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology* 2015; 61: 1462-1464 [PMID: 25564771 DOI: 10.1002/hep.27680]
- 24 Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138-1153 [PMID: 28314735 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884]
- 25 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474 [PMID: 10484010 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x]
- 26 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- 27 Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-1759 [PMID: 22707395 DOI: 10.1002/hep.25889]
- 28 Alkhouiri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, Nobili V. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1312-1318 [PMID: 22871498 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.027]
- 29 Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chim AM, Yeung DK, Chan FK, Woo J, Yu J, Chu WC, Wong VW. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol* 2012; 56: 1363-1370 [PMID: 22314419 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.025]
- 30 Ratziu V, Giral P, Munteanu M, Messous D, Mercadier A, Bernard M, Morra R, Imbert-Bismut F, Bruckert E, Poynard T. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 207-218 [PMID: 17229244 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03182.x]
- 31 Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1811-1822.e4 [PMID: 27003601 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.008]
- 32 Ji BL, Li R, Zhang SH, Gong LL, Wang ZH, Ren W, Li QF. The lipid accumulation product is highly related to serum alanine aminotransferase level in male adults. *Nutr Res* 2012; 32: 581-587 [PMID: 22935341 DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.019]
- 33 Prati D, Colli A, Conte D, Colombo M. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005; 42: 1460-1; author reply 1461 [PMID: 16317678 DOI: 10.1002/hep.20964]
- 34 Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27-33 [PMID: 16799979 DOI: 10.1002/hep.21223]
- 35 Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, Ortiz-Lopez C, Hecht J, Feldstein AE, Webb A, Loudon C, Goros M, Tio F. Limited value of plasma cytochrome-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-174 [PMID: 23973932 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.042]
- 36 Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, Gheonea IA. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life* 2017; 10: 19-26 [PMID: 28255371]
- 37 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarthy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N; NASH Clinical Research Network. Performance Characteristics of Vibration-Controlled Transient Elastography for Evaluation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2017 Aug 31. [Epub ahead of print] [PMID: 28859228 DOI: 10.1002/hep.29489]
- 38 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
- 39 Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart JB, Michalak S, Bail BL, Cartier V, Mouries A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Vergniol J, Aubé C. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-1827 [PMID: 26659452 DOI: 10.1002/hep.28394]
- 40 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elakashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208 [PMID: 21898479 DOI: 10.1002/hep.24624]
- 41 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elakashab M. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol* 2012; 56: 564-570 [PMID: 22027584 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.007]
- 42 Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030 [PMID: 28039099 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022]
- 43 Runge JH, Smits LP, Verheij J, Depla A, Kuiken SD, Baak BC, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. MR Spectroscopy-derived Proton Density Fat Fraction Is Superior to Controlled Attenuation Parameter for Detecting and Grading Hepatic Steatosis. *Radiology* 2017; 162931 [PMID: 28915103 DOI: 10.1148/radiol.2017162931]
- 44 Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, Sy E, Savides MT, Alquiraish MH, Valasek MA, Rizo E, Richards L, Brenner D, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive

- Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607.e2 [PMID: 27911262 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.026]
- 45 de Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60: 1026-1031 [PMID: 24378529 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.018]
- 46 Herrmann E, de Lédighen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T, Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2017 Mar 31. [Epub ahead of print] [PMID: 28370257 DOI: 10.1002/hep.29179]
- 47 Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65: 1006-1016 [PMID: 27312947 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.005]
- 48 Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229 [PMID: 2051001 DOI: 10.1016/0168-8278(91)90942-5]
- 49 Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-107 [PMID: 9252081 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80287-5]
- 50 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 116: 572-584 [PMID: 17638929 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214]
- 51 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104 [PMID: 20578268 DOI: 10.1002/hep.23623]
- 52 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMc1006581]
- 53 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 54 Musso G, Cassader M, Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 249-274 [PMID: 26794269 DOI: 10.1038/nrd.2015.3]
- 55 Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1769-1777 [PMID: 26928243 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.066]
- 56 Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell* 1993; 75: 187-197 [PMID: 8402897 DOI: 10.1016/S0092-8674(05)80095-9]
- 57 Hua X, Yokoyama C, Wu J, Briggs MR, Brown MS, Goldstein JL, Wang X. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11603-11607 [PMID: 7903453]
- 58 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]
- 59 Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510: 84-91 [PMID: 24899308 DOI: 10.1038/nature13478]
- 60 Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 175-191 [PMID: 23206728 DOI: 10.1016/j.plipres.2012.11.002]
- 61 Wang PX, Ji YX, Zhang XJ, Zhao LP, Yan ZZ, Zhang P, Shen LJ, Yang X, Fang J, Tian S, Zhu XY, Gong J, Zhang X, Wei QF, Wang Y, Li J, Wan L, Xie Q, She ZG, Wang Z, Huang Z, Li H. Targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice and nonhuman primates. *Nat Med* 2017; 23: 439-449 [PMID: 28218919 DOI: 10.1038/nm.4290]
- 62 Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52: 774-788 [PMID: 20683968 DOI: 10.1002/hep.23719]
- 63 Guy CD, Suzuki A, Zdanowicz M, Abdelmalek MF, Burchette J, Unalp A, Diehl AM; NASH CRN. Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1711-1721 [PMID: 22213086 DOI: 10.1002/hep.25559]
- 64 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanan A, Khyami A, Yerian L, Pai R, McCullough AJ, Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 979-985 [PMID: 24905085 DOI: 10.1111/liv.12611]
- 65 Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, Syn WK, Wedemeyer I, Mathé Z, Jochum C, Gerken G, Gieseler RK, Canbay A. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut* 2015; 64: 791-799 [PMID: 25134788 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307024]
- 66 Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520 [PMID: 28621339 DOI: 10.1038/nrendo.2017.56]
- 67 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, Goodfellow VS, Malhi H, Gores GJ. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63: 731-744 [PMID: 26406121 DOI: 10.1002/hep.28252]

- 68 Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, Medina-Echeverez J, Kleiner DE, Jin P, Stroncek DF, Terabe M, Kapoor V, ElGindi M, Han M, Thornton AM, Zhang H, Egger M, Luo J, Felsner DW, McVicar DW, Weber A, Heikenwalder M, Greten TF. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016; 531: 253-257 [PMID: 26934227 DOI: 10.1038/nature16969]
- 69 Chalasani N, Guo X, Loomba R, Goodarzi MO, Haritunians T, Kwon S, Cui J, Taylor KD, Wilson L, Cummings OW, Chen YD, Rotter JJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 1567-1576, 1576.e1-1576.e6 [PMID: 20708005 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.057]
- 70 Hyötyläinen T, Jerby L, Petäjä EM, Mattila I, Jäntti S, Auvinen P, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Ruppén E, Orešič M. Genome-scale study reveals reduced metabolic adaptability in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2016; 7: 8994 [PMID: 26839171 DOI: 10.1038/ncomms9994]
- 71 Hanin G, Yayon N, Tzur Y, Haviv R, Bennett ER, Udi S, Krishnamoorthy YR, Kotsiliti E, Zangen R, Efron B, Tam J, Pappo O, Shteyer E, Pikarsky E, Heikenwalder M, Greenberg DS, Soreq H. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut* 2017 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28381526 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312869]
- 72 Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, Zhang D, Graham MJ, Unterman TG, Shulman GI, Sztalryd C, Bennett MJ, Ahima RS, Birnbaum MJ, Lazar MA. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med* 2012; 18: 934-942 [PMID: 22561686 DOI: 10.1038/nm.2744]
- 73 Atanasovska B, Rensen SS, van der Sijde MR, Marsman G, Kumar V, Jonkers I, Withoff S, Shiri-Sverdlov R, Greve JWM, Faber KN, Moshage H, Wijmenga C, van de Sluis B, Hofker MH, Fu J. A liver-specific long noncoding RNA with a role in cell viability is elevated in human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2017; 66: 794-808 [PMID: 28073183 DOI: 10.1002/hep.29034]
- 74 Willeit P, Skrobilin P, Kiechl S, Fernández-Hernando C, Mayr M. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2016; 37: 3260-3266 [PMID: 27099265 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw146]
- 75 Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. *Gut* 2016; 65: 1895-1905 [PMID: 27624887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311292]

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》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. 文稿应具有科学性、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.

直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

蔡嵘, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放疗科 上海市 200025

任刚, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科 上海市 200092

任刚, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤与儿童腹部肿瘤影像学及相关基础研究.

作者贡献分布: 本文由蔡嵘与任刚共同完成.

通讯作者: 任刚, 主任医师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. rengang@xinhumed.com.cn
电话: 021-20577033

收稿日期: 2017-07-27

修回日期: 2017-11-15

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-18

Magnetic resonance imaging of rectal cancer

Rong Cai, Gang Ren

Rong Cai, Department of Radiotherapy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Gang Ren, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Correspondence to: Gang Ren, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. rengang@xinhumed.com.cn

Received: 2017-07-27

Revised: 2017-11-15

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-18

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is still the most

commonly used imaging technique for the diagnosis of rectal cancer with the highest degree of accuracy, and it is also recommended by the National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, and Chinese guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer. The application of diffusion weighted imaging, apparent diffusion coefficient, diffusion weighted imaging with background signal suppression, intravoxel incoherent motion, perfusion imaging, magnetic resonance spectroscopy, and molecular imaging has provided many choices for tumor detection and preoperative staging, differential diagnosis of benign and malignant rectum lesions, postoperative follow-up, recurrence monitoring, and efficacy evaluation. We believe that with the development of basic theory and related technology, MRI for rectal cancer assessment will become more efficient.

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

Key Words: Rectal cancer; Magnetic resonance imaging; Tumor staging; Lymphatic metastasis

Cai R, Ren G. Magnetic resonance imaging of rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3104-3108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3104.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3104>

摘要

核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)仍然是目前直肠癌推荐度最高、准确性相对最高、最常用的影像诊断技术,也是美国国立综合癌症网络、欧洲肿瘤内科会议与中国大肠癌诊治规范所推荐的. 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列的应用及表观扩散系数值的测定、背景信号抑制DWI、体素内不相干运动、灌注

成像、磁共振波谱、分子影像在诸如提高直肠癌病灶的检出率及术前分期的准确率、直肠良恶性病变的鉴别诊断、治疗后随访、复发监测及预判化疗、放疗敏感性等方面为临床实践提供了更加开放的思路。相信随着相关基础理论及技术的进步, MRI对于直肠癌的评估会更加完善与高效。

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

关键词: 直肠癌; 核磁共振成像; 肿瘤分期; 淋巴结转移

核心提要: 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列的应用及表观扩散系数值的测定、背景信号抑制DWI、体素内不相干运动、灌注成像、磁共振波谱、分子影像对于提高病灶的检出率及术前分期的准确率, 帮助良恶性病变的鉴别诊断, 治疗后随访、监测复发及预判化疗、放疗敏感性提供了更广的思路。

蔡嵘, 任刚. 直肠癌MRI研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3104-3108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3104.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3104>

0 引言

核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)仍然是目前直肠癌推荐度最高、准确性相对最高、最常用的影像诊断技术, 也是美国国立综合癌症网络、欧洲肿瘤内科会议与中国大肠癌诊治规范所推荐的。

1 扩散加权成像

扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是通过不同组织间水分子的扩散差异来反映组织的结构特性, 是目前唯一观察活体水分子微观运动的功能性磁共振成像方法。通过对表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值的测定, 可以较客观地量化病变组织中水分子扩散运动的程度, 从而在一定程度上反映肿瘤组织肿瘤细胞构成、病理分级及预后, 已在多种肿瘤性病变研究中广泛使用^[1-3]。在恶性肿瘤中, 肿瘤增殖活跃, 细胞密度高、EES减少, 使得水分子的运动减弱, 扩散受限, ADC值减低, 因此通过ADC值能够定量反映直肠癌的扩散受限程度, 从而判断ADC值与临床病理学特征之间的关系。在一定范围内随着**b**值的提高, 直肠癌组织与其周围组织信号差异更加明显, 病变检出的敏感度和特异度得到提高^[4,5]。目前直肠癌的DWI研究主要集中在以下方面: (1)提高直肠癌病灶的检出率及术前分期的准确率; (2)直肠良恶性病变的鉴别诊断; (3)治疗后随访、复发监测及预判化疗、放疗

敏感性^[6,7]。

1.1 肿瘤分化程度 随着肿瘤分化程度的减低及Dukes分期的升高, ADC值逐渐减低。分析其原因可能是直肠癌细胞分化程度的减低, 其细胞核异型性显著, 肿瘤细胞增加且排列紧密, 局部微血管密度增高, 导致细胞外间隙减小, 从而使得细胞内和细胞外水分子扩散受限, 因而ADC值减低^[4,5,8,9]。

1.2 淋巴结检测 DWI判断淋巴结转移的敏感度及特异度甚高。Yasui等^[10]研究表明直肠癌转移阳性淋巴结的平均ADC值明显低于阴性淋巴结。Cho等^[11]研究也得出了相类似的结果。MRI灌注参数在直肠癌淋巴结转移鉴别上同样具有价值。Attenberger等^[9]研究显示N₁与N₂分期淋巴结短轴径与生理机能值之间有明显的关联性。Lambregts等^[12]用钆磷维塞三钠行MRI增强成像, 结果发现化学位移伪影与淋巴结的状态显著相关。Tse等^[13]运用计算机算法提取及定量直肠癌病灶旁淋巴结的大小、信号强度、信号异质性及化学位移伪影等特征, 发现联合多个定量特征比单个特征评估淋巴结状态更为精确。随**b**值增加(0-1000 s/mm²), 淋巴结检出率递减; DWI图像淋巴结信噪比递增。高场强多**b**值弥散加权成像鉴别直肠癌淋巴结性质, 具有中等敏感性、高度特异性^[14]。

1.3 放化疗评估 随着近年来影像学检查手段的逐步完善与推广, ADC值在评估直肠癌患者放化疗敏感性方面表现出潜在价值^[4,14,15]。ADC值由于与细胞密度密切相关, 细胞密度越高, ADC值越低, 所以当直肠癌接受放化疗治疗时, 肿瘤细胞会出现肿胀或坏死, 导致ADC值的改变。进一步的研究^[16]发现, 对放化疗敏感的T-降期组在放化疗后第7天的ADC值较放化疗前显著增高, 而T-降期组则没有出现明显的升高, 提示可以利用放化疗后第7天的ADC值来评估直肠癌患者对放化疗的敏感度。

2 背景信号抑制扩散加权成像

背景信号抑制扩散加权成像(diffusion-weighted imaging with background suppression, DWIBS)是在传统DWI基础上衍生出的一种新型的弥散成像方法。DWIBS克服了传统DWI必须屏气、扫描范围有限、图像信噪比(signal-noise ratio, SNR)和分辨率较低的局限性, 可以在患者自由呼吸情况下完成体部大范围、薄层及无间断扫描, 并得到高SNR、高分辨率和高对比度的图像。体部DWI扫描时, 多采用较长回波链, 容易导致图像畸变和平面回波成像伪影。为克服此局限性, 必须使用并行采集技术-SENSE技术。此外, DWIBS采用反转恢复序列较频率预饱和反转恢复序列背景脂肪信号抑制更为

彻底。由于DWIBS秉承DWI从分子水平分析组织内水分子弥散状况的特性, 因而对目标病灶的检出敏感性更高。直肠癌患者中转移性淋巴结在DWIBS序列上呈明显高信号, ADC图上表现为低信号。转移性淋巴结和非转移性淋巴结在DWI上均为高信号, 但转移性淋巴结ADC值明显低于非转移性淋巴结ADC值^[17]。

3 体素内不相干运动

1986年, Le Bihan等^[18]首次提出了体素内不相干运动(intra voxel incoherent motion, IVIM)的概念。IVIM双指数模型能够无创地分离出组织内纯水分子的扩散运动和毛细血管微循环灌注的影响。轴位IVIM-DWI采用单次激发自旋回波扩散加权平面回波成像序列。该技术广泛应用于判断肿瘤的恶性程度、区别原发恶性肿瘤和炎性增生、鉴别肿瘤良恶性等。IVIM-DWI采用多个**b**值进行扫描成像, 运用双指数模型拟合数据, 可得到D、D*和f 3个定量参数, 其中D代表单纯水分子的扩散, 又称缓慢的扩散运动成分; D*则与毛细血管微循环灌注相关, 又称快速地扩散运动成分; f表示在感兴趣体素内与微循环灌注相关的扩散占总扩散的比例, 与毛细血管血容量相关; D*和f值反映的是组织的灌注信息。IVIM-DWI最早应用于脑部, 随后逐渐应用于腹部, 但相关空腔脏器的研究较少。有学者发现直肠癌中不同T分期肿瘤的D和D*值的差异有统计学意义, 两两比较显示T₁期与T₄期、T₃期与T₄期肿瘤的D*值差异有统计学意义, T₂期与T₃期肿瘤的D值差异有统计学意义, 且均是前者大于后者^[19]。

4 灌注成像

MRI灌注成像是通过体外注射造影剂(以钆剂最为常用)或采用体内动脉自旋标记来获得组织增强影像或相关灌注信息, 进而了解并评价兴趣区的灌注情况, 并获得多个血流动力学参数^[20]。根据对比增强方式及加权方式的不同, MRI灌注成像可分为3种类型: (1)动态磁敏感对比增强MRI成像; (2)动态对比增强MRI成像; (3)动脉自旋标记MRI成像。

早期的结直肠癌MRI灌注成像多应用于病变诊断与术前分期, 目前的研究得出了一些有意义的结果^[21-23]。(1)直肠癌和正常组织的PI及T_{peak}有差异, 可用于肿瘤性与非肿瘤性病变的鉴别; (2)肿瘤的TNM分期和灌注参数之间显著地相关性; (3)由于MRI灌注成像多采用定性及半定量参数, 目前尚无可用于鉴别诊断的界值。此外, 由于不同组织学类型的结直肠癌(黏液腺癌与非黏液腺癌)对放化疗的反应迥异, 还有研究^[24]发现两者灌注参

数有显著性差异, 因此提示MRI灌注成像可用于肿瘤的组织学分型。

动态增强磁共振成像是将组织毛细血管水平的血流灌注情况通过磁共振成像方式显示出来, 对肿瘤微循环灌注进行在体评价, 可对肿瘤良恶性及分期进行定量评估^[25]。在采集DCE-MRI数据后, 运用Tofts药代动力学双室模型分析, 可获得动态灌注的时间-信号强度曲线, 同时还可得到灌注量化参数值(K^{trans}、K^{ep}、V_e和iAUC), 可以评价感兴趣区的血流灌注和血管通透性^[26]。磁共振动态增强成像能反映直肠癌的微循环差异, 对直肠癌的术前分期及分化程度的评估具有一定的价值^[21]。

近年来国内外的结直肠癌MRI灌注成像研究主要集中于术前新辅助放化疗的疗效预测与评价^[27]。研究^[28-30]表明DCE-MRI可通过K^{trans}值及灌注指数等参数预测及评估直肠癌新辅助治疗的疗效, Tong等^[30]研究显示, 治疗前病理完全缓解组(pCR)的K^{trans}值显著高于非pCR组, 若以0.66为K^{trans}界值时可达到最佳诊断效果; Intven等^[29]研究表明, 治疗后T分期降期者K^{trans}值下降尤为显著。

5 MRI波谱法

核磁共振波谱法是一种表征分子结构、组成变化的有效方法, 能够获得组织中核酸、蛋白质、脂类和糖类生物大分子的含量以及分子的空间排列和结构特征等信息, 进而从分子水平研究肿瘤组织与对照组织间的差别, 能更深入地揭示肿瘤的发生、发展中所产生的各种分子水平的变化。直肠正常组织和癌变组织的核磁共振氢谱存在明显差异, 可通过对谱图特征峰区域积分面积相对比值的差异显示出来。核磁共振氢谱技术有可能发展成为直肠癌早期诊断的一种方法^[31]。

6 分子影像

MRI分子影像是利用MRI技术并借助对比剂生化特征, 直接或间接反映活体细胞内正常或病理状态下的分子变化过程。MRI分子成像的先决条件和核心内容是制备特异性分子探针。目前常用的分子探针分为两类: (1)顺磁性物质钆(Gd)的有机金属配合物(如Gd-DTPA); (2)超小型超顺磁性氧化铁颗粒(ultra small superparamagnetic particles of iron oxide, USPIO)。由于Gd-DTPA离子较大, 抗体结合数量有限且信号强度较弱, 且Gd类对比剂可能导致肾源性纤维化, 故USPIO更为常用^[32]。目前磁共振多模态分子影像技术主要以荧光分子探针为基础合成多功能靶向探针, 同时结合

MRI和光学成像等技术进行肿瘤轮廓的判定、三维立体成像及组织学成像分析等, 进而达到肿瘤及其癌前病变早期诊断的目的。当前肿瘤多模态分子成像仍处于起步阶段。目前MRI分子影像学主要存在两个问题: (1)对淋巴结转移的评估效能不高; (2)ADC中不同的研究结果差异较大且缺乏统一标准。

USPIO是一种新型MRI成像对比剂, 在人体内停留时间较长, 易被巨噬细胞吞噬。研究^[33]显示将USPIO作为对比剂可提高MRI对转移性淋巴结诊断的特异性和敏感性。另有研究^[34]显示将USPIO作为对比剂后绝大多数的非转移性淋巴结T2WI信号为均匀性或中心低信号, 而均匀性及偏心性高信号更常见于直径大于1 mm的转移性淋巴结。目前多数学者认为USPIO-MRI是评估直肠癌分期准确性最高的影像学方法, 但短期内难以广泛应用于临床。

7 相关进展

7.1 扫描序列 水脂分离技术是常用的一种脂肪抑制及获取水脂图像的技术^[35]。其原理是通过水、脂之间的频率差异形成的化学位移, 通过特定回波时间的选择将两者从某一体素中分离。水脂分离序列可同时获得纯水相、纯脂相、In Phase相和Out Phase相。水脂分离序列可提高图像信噪比, 脂相有助于提高N分期, 此序列在直肠癌术前分期中具有一定的临床应用价值^[36]。

7.2 联合影像 MSCT、MRI均是直肠癌T分期的重要检查方法, 但二者单独使用时在直肠癌患者T分期中都存在一定的局限性, 若联合使用这两种方法对直肠癌进行T分期, 较MSCT及MRI对直肠癌患者的T分期的准确率均有明显提高^[37]。

7.3 MRI双重造影 肠腔内注入适量等渗生理盐水, 可扩张肠腔, 展开肠皱褶, 增加肠腔与肠壁的信号对比, 病灶在肠腔内盐水高信号的衬托下显示的更为清楚。平扫后经静脉注入对比剂GD-DTPA行增强扫描, 选用LAVA压脂序列, 使肿瘤与肌层对比更加显著。直肠腔内水囊置入后MRI检查对肿瘤T分期的诊断具有较大价值, 并能准确预测环周切缘受累情况, 而对淋巴结转移N分期只能作一般性预测^[38]。

7.4 MR仿真结肠镜 MR仿真结肠镜(magnetic resonance virtual colonoscopy, MRVC)是利用计算机将MRI扫描所得到的容积数据进行处理, 获得三维或动态内窥镜效果的成像技术。有文献^[39,40]报道MRVC能检出长径>6 mm的结直肠肿块, 但对扁平性病变(隆起<2 mm)及长径<8 mm病变的敏感性较差^[40]。相信随着MRI和图像后处理技术的进展, 今后MRVC可作为结直肠病变普查的有效手段。

对于个体化及分层治疗需求的日益增加, 术前及

治疗前后对直肠癌的评价是必不可少的, 而高分辨率MRI与功能MRI成像检查是这一过程的核心。但实际使用中然而仍然存在一些棘手的问题, 诸如T₂及早期T₃的影像鉴别、转移性淋巴结评估及ADC值的测定等。另外, 部分直肠癌患者在治疗后出现明显神经受损或肛门括约肌功能受损表现, 若能运用MRI弥散张量成像技术显示出支配直肠排便功能的相关神经或肛门括约肌、提肛肌治疗前后的变化, 进而指导临床实践, 将会极大改善患者预后。

8 参考文献

- 侯炜寰, 任静, 潘琦, 李娜, 刘会佳, 黄旭方, 张振华, 芦军涛, 印弘, 宦怡. ADC值评估直肠癌病理及预后的可行性研究. 实用放射学杂志 2014; 30: 795-798
- Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, Yalcin A, Eren S, Atamanalp SS, Yuce I, Yildirgan MI. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol* 2011; 80: 224-228 [PMID: 20598823 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.06.004]
- Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH, Koh YS, Cho CK, Kang HK. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J Radiol* 2010; 11: 295-303 [PMID: 20461183 DOI: 10.3348/kjr.2010.11.3.295]
- 元俊鑫, 白人驹, 于长路, 贾科峰, 张翔. 磁共振扩散加权成像对直肠癌的显示及其恶性程度评估的初步研究. 实用放射学杂志 2013; 29: 400-404
- Akashi M, Nakahusa Y, Yakabe T, Egashira Y, Koga Y, Sumi K, Noshiro H, Irie H, Tokunaga O, Miyazaki K. Assessment of aggressiveness of rectal cancer using 3-T MRI: correlation between the apparent diffusion coefficient as a potential imaging biomarker and histologic prognostic factors. *Acta Radiol* 2014; 55: 524-531 [PMID: 24005562 DOI: 10.1177/0284185113503154]
- Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 1365-1371 [PMID: 22271382 DOI: 10.1002/jmri.23589]
- 孙应实, 张晓鹏, 唐磊, 李洁, 曹崑, 崔湧, 齐丽萍, 汪宁. 表观扩散系数数值评价直肠癌术前放化疗疗效的价值. 中华放射学杂志 2010; 44: 392-396
- 孙应实, 张晓鹏, 唐磊. 直肠癌扩散加权成像b值选取及其对直肠癌显示能力的评价. 中国医学影像技术 2005; 21: 1839-1843
- Attenberger UI, Pilz LR, Morelli JN, Hausmann D, Doyon F, Hofheinz R, Kienle P, Post S, Michaely HJ, Schoenberg SO, Dinter DJ. Multi-parametric MRI of rectal cancer - do quantitative functional MR measurements correlate with radiologic and pathologic tumor stages? *Eur J Radiol* 2014; 83: 1036-1043 [PMID: 24791649 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.012]
- Yasui O, Sato M, Kamada A. Diffusion-weighted imaging in the detection of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 177-183 [PMID: 19561387]
- Cho EY, Kim SH, Yoon JH, Lee Y, Lim YJ, Kim SJ, Baek HJ, Eun CK. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary

- rectal cancer. *Eur J Radiol* 2013; 82: e662-e668 [PMID: 24016824 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.08.007]
- 12 Lambregts DM, Heijnen LA, Maas M, Rutten IJ, Martens MH, Backes WH, Riedl RG, Bakers FC, Cappendijk VC, Beets GL, Beets-Tan RG. Gadofosveset-enhanced MRI for the assessment of rectal cancer lymph nodes: predictive criteria. *Abdom Imaging* 2013; 38: 720-727 [PMID: 22986353 DOI: 10.1007/s00261-012-9957-4]
- 13 Tse DM, Joshi N, Anderson EM, Brady M, Gleeson FV. A computer-aided algorithm to quantitatively predict lymph node status on MRI in rectal cancer. *Br J Radiol* 2012; 85: 1272-1278 [PMID: 22919008 DOI: 10.1259/bjr/13374146]
- 14 李健明, 刘云霞, 张孟超, 曲阳春. 磁共振多b值弥散加权成像评价直肠癌淋巴结转移的价值. *磁共振成像* 2016; 7: 96-101
- 15 Kremser C, Judmaier W, Hein P, Griebel J, Lukas P, de Vries A. Preliminary results on the influence of chemoradiation on apparent diffusion coefficients of primary rectal carcinoma measured by magnetic resonance imaging. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 641-649 [PMID: 14628131 DOI: 10.1007/s00066-003-1045-9]
- 16 刘长华, 刘飞, 李志浩, 杨克勤. ADC值评估直肠癌放疗后降期的可行性. *放射学实践* 2014; 29: 556-559
- 17 刘学焕, 刘筠, 钟进, 许亮, 张秀玲, 郝彩仙, 宗常青, 乔辉. DWIBS对直肠癌淋巴结转移的初步研究. *实用放射学杂志* 2014; 30: 1839-1841
- 18 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407 [PMID: 3763909 DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909]
- 19 杨严伟, 顾晓艳, 陈光强, 杨毅, 沈钧康. 3.0 T磁共振IVIM-DWI参数与直肠中分化腺癌分期相关性的初步研究. *实用放射学杂志* 2016; 32: 1052-1055
- 20 Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, Anzalone N, Dörfler A, Rovira A, Wintermark M, Law M. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 24-34 [PMID: 23255738 DOI: 10.2214/AJR.12.9543]
- 21 Yao WW, Zhang H, Ding B, Fu T, Jia H, Pang L, Song L, Xu W, Song Q, Chen K, Pan Z. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med* 2011; 116: 366-374 [PMID: 21298356 DOI: 10.1007/s11547-011-0628-2]
- 22 肖琴, 叶枫, 金晶, 李晔雄, 欧阳汉, 邹霜梅, 王维虎, 王淑莲, 刘跃平. 表观扩散系数预测直肠癌术前放化疗疗效分析. *中华放射肿瘤学杂志* 2014; 23: 194-198
- 23 沈浮, 陆建平, 陈录广, 王振, 陈玉坤. 动态增强磁共振成像与直肠癌分化程度的相关性研究. *放射学实践* 2015; 30: 1031-1035
- 24 Oberholzer K, Menig M, Pohlmann A, Junginger T, Heintz A, Kreft A, Hansen T, Schneider A, Lollert A, Schmidberger H, Christoph D. Rectal cancer: assessment of response to neoadjuvant chemoradiation by dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 119-126 [PMID: 23188618 DOI: 10.1002/jmri.23952]
- 25 Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11: 403-413 [PMID: 14768726 DOI: 10.1016/S1064-9689(03)00066-7]
- 26 Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009; 17: 277-289 [PMID: 19406359 DOI: 10.1016/j.mric.2009.01.007]
- 27 童彤, 孙轶群, 蔡三军, 章真, 顾雅佳. 动态对比增强MRI预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗疗效的价值. *中华放射学杂志* 2015; 49: 414-418
- 28 DeVries AF, Piringier G, Kremser C, Judmaier W, Saely CH, Lukas P, Öfner D. Pretreatment evaluation of microcirculation by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging predicts survival in primary rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 1161-1167 [PMID: 25260490 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.042]
- 29 Intven M, Reerink O, Philippens ME. Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 1646-1653 [PMID: 25124320 DOI: 10.1002/jmri.24718]
- 30 Tong T, Sun Y, Gollub MJ, Peng W, Cai S, Zhang Z, Gu Y. Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42: 673-680 [PMID: 25652254 DOI: 10.1002/jmri.24835]
- 31 赵梅仙, 高秀香, 齐剑, 姚宏伟, 李慧珍, 徐怡庄, 唐光诗, 王京, 吴瑾光. 癌变与正常直肠组织的核磁共振氢谱差异的研究. *光谱学与光谱分析* 2008; 28: 308-312
- 32 邢晓宏, 程英升. 直肠癌MRI功能和分子成像的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1726-1732 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i18.1726]
- 33 Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, de Bruijne AP, von Meyenfeldt MF, van Engelsloven JM, van de Velde CJ, Beets GL, Beets-Tan RG. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology* 2008; 246: 804-811 [PMID: 18195379 DOI: 10.1148/radiol.2463070221]
- 34 Koh DM, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, Norman AR, Husband JE. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology* 2004; 231: 91-99 [PMID: 14976266 DOI: 10.1148/radiol.2311030142]
- 35 Rybicki FJ, Mulkern RV, Robertson RL, Robson CD, Chung T, Ma J. Fast three-point Dixon MR imaging of the retrobulbar space with low-resolution images for phase correction: comparison with fast spin-echo inversion recovery imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1798-1802 [PMID: 11673183]
- 36 宋立涛, 张欢, 潘自来, 宋文娟, 杜联军, 丁蓓, 凌华威, 宋琦, 陈克敏. 水脂分离增强序列在3.0 T磁共振直肠癌术前分期中的应用. *放射学实践* 2013; 28: 1049-1053
- 37 于秋杰, 尚乃舰, 张红霞, 唐娜. MRI联合多层螺旋CT增强扫描在直肠癌术前T分期中的价值. *中国临床医学影像杂志* 2013; 24: 815-817
- 38 李正军, 陈井亚, 祝新. 直肠腔内水囊MRI在直肠癌术前分期中的应用价值探讨. *中国CT和MRI杂志* 2015; 13: 88-90
- 39 Leung WK, Lam WW, Wu JC, So NM, Fung SS, Chan FK, To KF, Yeung DT, Sung JJ. Magnetic resonance colonography in the detection of colonic neoplasm in high-risk and average-risk individuals. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 102-108 [PMID: 14687150]
- 40 Mendelson RM, Foster NM, Edwards JT, Wood CJ, Rosenberg MS, Forbes GM. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy: a developing technology. *Med J Aust* 2000; 173: 472-475 [PMID: 11149303]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王 鹏

丁永斌, 王鹏, 南京医科大学第一附属医院盛泽分院普外科 江苏省苏州市 215228

丁永斌, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠外科方向的研究.

基金项目: 江苏干部保健科研项目基金, No. BJ16008.

作者贡献分布: 此课题由丁永斌设计; 研究过程与论文写作由丁永斌与王鹏操作完成.

通讯作者: 丁永斌, 教授, 主任医师, 215228, 江苏省苏州市盛泽镇市场西路1399号, 南京医科大学第一附属医院盛泽分院普外科.
njdyb@njmu.edu.cn
电话: 0512-63097091

收稿日期: 2017-09-30

修回日期: 2017-11-03

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Ponderings on low rectal surgery

Yong-Bin Ding, Peng Wang

Yong-Bin Ding, Peng Wang, Department of General Surgery, Shengze Branch of The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215228, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Cadre Health Care Research Fund, No. BJ16008.

Correspondence to: Yong-Bin Ding, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Shengze Branch of The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 1399 Shichang West Road, Shengze Town, Suzhou 215228, Jiangsu Province, China. njdyb@njmu.edu.cn

Received: 2017-09-30

Revised: 2017-11-03

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. As the development of modern medicine and

the wide application of early cancer screening, rectal cancer has been found and treated timely nowadays. At present, sphincter-preserving surgery for low rectal cancer is getting more and more popular. Low rectal anastomotic fistula and pelvic autonomic nerve injuries are common complications. Improving the oncological clearance and reducing the complications have been the goals of surgeons. This article discusses several problems in low rectal surgery: (1) the selection of the cut-off location of the inferior mesenteric artery; (2) the protection of pelvic autonomic nerve plexus; (3) the anatomy of Denonvilliers' fascia; (4) the surgical strategy for preventive stoma; and (5) the improvement of drainage in pelvic floor.

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

Key Words: Low rectal cancer; Pelvic autonomic nerve; Preventive stoma; Denonvilliers' fascia

Ding YB, Wang P. Ponderings on low rectal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3109-3114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3109>

摘要

结直肠癌是目前最常见的恶性肿瘤之一. 随着现代医学发展, 肿瘤早期筛查的普及, 直肠癌得到了及时地发现和治疗. 目前, 功能性保肛手术在低位直肠癌患者中的应用越来越普及. 低位直肠吻合瘘和盆腔自主神经丛损伤是最常见的并发症, 如何提高肿瘤根治性同时减少并发症的发生一直是国内外学者关注的问题. 本文从(1)肠系膜下动脉离断位置的选择; (2)盆腔自主神经丛的保护; (3)Denonvilliers筋膜解剖; (4)预防性造口的手术的策略; (5)低位引流的改进等低位直肠手术方面的问题作一阐述.

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

关键词: 低位直肠癌; 盆腔自主神经丛; 预防性造口; Denonvilliers筋膜

核心提要: 低位直肠吻合瘘和盆腔自主神经丛损伤是最常见的并发症, 如何提高肿瘤根治性同时减少并发症的发生一直是国内外学者关注的问题, 本文从肠系膜下动脉离断位置的选择、盆腔自主神经丛的保护、Denonvilliers筋膜解、预防性造口的手术的策略、低位引流的改进等低位直肠手术方面的问题进行阐述。

丁永斌, 王鹏. 关于低位直肠手术的几点思考. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3109-3114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3109>

0 引言

结直肠癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年结直肠癌的新发病例逾百万. 在结直肠癌恶性肿瘤发病中, 直肠癌比例高, 尤其是低位直肠癌. 在我国, 结直肠癌和直肠癌发病率分别是13.6/10万人和9.3/10万人, 结直肠癌的发病率、死亡率处于上升的趋势^[1].

随着现代医学发展, 肿瘤早期筛查的普及, 直肠癌得到了及时地发现和及时治疗, 患者术后生存时间大幅延长, 因而对术后的生活质量也有了更高地追求, 既要保留肛门, 又要保证正常排便及性功能; 全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME), 使得术后局部区域复发率<10%^[2], 并且显著提高了保肛率. 同时, 随着直肠癌综合治疗的理念革新以及新技术、新设备的应用, 使得功能性保肛手术在低位直肠癌患者中的应用越来越普及. 低位直肠吻合瘘和盆腔自主神经丛损伤是最常见的并发症, 如何提高肿瘤根治性同时减少并发症的发生一直是国内外学者关注的问题, 本文就低位直肠手术方面的一些问题作一阐述.

1 肠系膜下动脉离断位置的选择

肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery, IMA)是直肠癌手术中重要的解剖结构, IMA通常分为左结肠动脉(left colic artery, LCA)、乙状结肠动脉(sigmoid artery, SA)和直肠上动脉3支, 其中IMA和LCA的解剖变异最为重要, 常见的变异有: LCA主干起始于IMA占63%, 与SA共干占34.3%, LCA的主干缺如占0.7%^[3]. 目前, 在直肠手术中处理IMA时, 高位结扎(不保留LCA)和低位结扎(保留LCA)存在争议^[4]. IMA高位结扎后, 结肠中动脉形成的边缘动脉弓成为了吻合口的主要血供来源, 而低

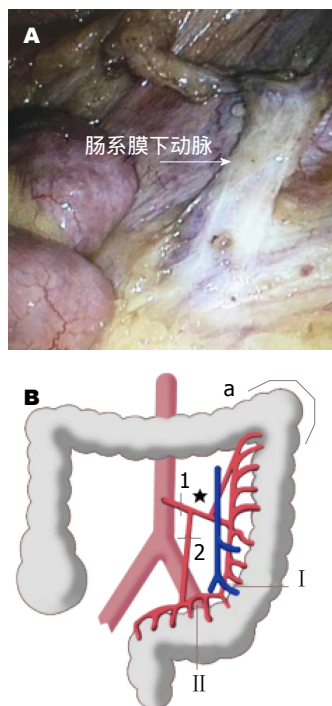


图1 肠系膜下动脉(A, B)处理. : 肠系膜下动脉; 1: 高位结扎; 2: 低位结扎; I: 乙状结肠全切除术; II: 部分乙状结肠切除; a: 结肠脾曲游离.

位结扎IMA时, 因为保留了LCA及其升支, 理论上可为吻合口提供更好的血供. Komen等^[5]应用了无创O2C系统(oxygen to see)检测吻合口近端的血供情况, 发现保留LCA后的结肠残端血供明显优于不保留者. 吻合口的血供情况与吻合口瘘的发生密切相关, 良好血供可大大减少吻合口瘘的发生. 然而部分学者担心, 低位结扎可能导致淋巴结清扫不彻底从而影响患者生存期. 国内陈仕才等^[6], 对全世界关于高位或低位结扎IMA的研究资料进行了荟萃分析后得出结论, 低位结扎IMA相对于高位结扎, 可能会降低乙状结肠癌及直肠癌患者的术后5年生存率. 但是, 在最近的中华胃肠外科杂志上, 上海瑞金医院的郑明华教授团队指出, 低位结扎IMA可以使吻合口和近端结肠获得更好的血供, 并且可以完成与传统高位结扎IMA的淋巴结清扫范围无二, 同时, 并不会因为手术难度的增加而延长手术时间^[7,8]. 我们的经验认为, 解剖肠系膜下动脉至根部, 完成淋巴结清扫后再行低位结扎, 保证血供的情况下完成了淋巴结清扫(图1). Yasuda等^[4]研究也表明低位结扎联合全淋巴结清扫与高位结扎预后无区别.

同时, 在做全系膜清扫时, 可以在IMA根部结扎, 不必刻意去保留左结肠动脉, 要注意直肠系膜和肠系膜下动脉血管系膜的间隙, 临床实践中, 这两者间有一个比较明显的界限, 一般直肠的淋巴转移局限在肠系膜下动脉血管系膜, 所以TME时更要注意保护直肠系

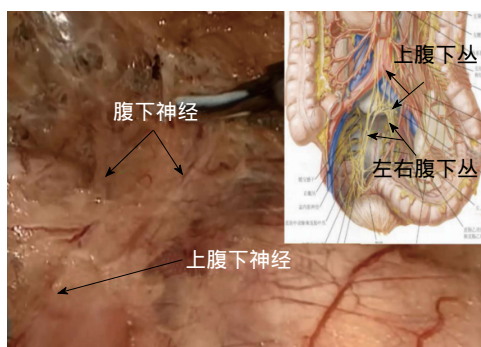


图 2 腹腔镜下的腹下神经和上腹下神经。

膜的血管弓, 不要越界清扫, 切断血管弓, 影响吻合口血供, 形成吻合口瘘。

2 盆腔自主神经丛的保护

盆腔自主神经丛是包绕于直肠周围的立体结构, 包绕于直肠周围, 主司性功能和排尿功能。在直肠癌术, 尤其是在低位直肠癌手术中, 有多个易损伤该神经的位置, 为提高患者生存期同时尽提高生活质量, 我们需严格遵循TME的同时兼顾盆腔自主神经的保护(pelvic autonomic nerve preservation, PNAP)。盆腔自主神经丛主要由上腹下丛、腹下神经、盆内脏神经、盆腔神经丛及其分支组成。上腹下丛和腹下神经属交感神经, 上腹下丛神经一般位于肠系膜下动脉和腹主动脉交叉的起始区, 是一扁形的网状结构, 自左右髂总动脉分叉处分为左、右腹下神经丛, 沿输尿管内侧并逐渐向盆腔内侧移行, 止于两侧精囊腺, 主要控制射精功能。而排尿及勃起功能是由来自于骶2-骶4的副交感神经的盆内脏神经控制。盆内脏神经和腹下神经的分支共同构成盆腔神经丛, 分布于腹膜返折以下的直肠两侧。

我们的经验是: 在清扫第253组淋巴结时稍分离腹主动脉区, 将上腹下丛轻推向后腹膜方向。如果层次过深, 进入了上腹下丛神经的后侧, 容易在此处误伤上腹下丛神经。在进入Toldt间隙后, 沿直肠系膜和后腹膜黄白交界的间隙分离拓展间隙, 一般不会损伤左、右腹下神经丛。但需要注意的是由于腹下神经较细, 和结缔组织相似, 易误作结缔组织而损伤, 因此在切开后腹膜后拓展间隙前需要再次确认层面是否正确, 并且在拓展同时不要随意切断纤维组织。直肠前面盆神经丛呈网状分部于精囊腺和Denonvilliers筋膜处, 在沿骨盆处打开Denonvilliers筋膜进入盆腔后, 分离内外层Denonvilliers筋膜间时, 在精囊腺层面容易误伤近精囊腺侧盆神经丛, 因此分离时尽可能贴近肠壁, 保持肠壁光滑, 避免损伤盆神经支配精囊腺的分支神经。如有损伤, 患者会出现有勃起而无射精。

在临床实践中, 要确保进入正确的解剖间隙, 在直肠系膜面进行轻柔的钝性分离, 小心推开周围的组织并确认盆腔神经完好后继续进行手术(图2), 切勿盲目离断解剖间隙中类似神经的纤维样组织。腹腔镜下的手术具有放大效果和视野清晰的优点, 有利于手术平面的寻找和解剖。最大限度的保留盆低神经丛才能使低位直肠吻合的患者保留尽可能多的功能。

3 Denonvilliers筋膜解剖

目前关于Denonvilliers筋膜的定义和解剖位置争议较多^[9], 普遍认为Denonvilliers筋膜是直肠的固有系膜的一部分^[10], 也有研究^[11]认为Denonvilliers筋膜是独立于直肠系膜的结构, 其头侧起源于腹膜反折处^[5,6], 但其尾侧的附着点仍有争议。有研究^[12,13]证明完整切除Denonvilliers筋膜可以保证肿瘤的根治性。Denonvilliers筋膜前方有支配前列腺和精囊腺的神经以及周边血管, 此处过度分离容易造成出血影响手术进程及安全性, 腹腔镜手术可以减少这种损伤^[14]。精准外科要求我们结直肠外科医生在手术中需充分辨认解剖结构和层次, 避免损伤神经^[10]。通过精细操作, 让损伤最小化, 使患者治疗收益最大化。

中低位直肠癌根治术中是否切除Denonvilliers筋膜一直是学界争议的焦点, 有观点认为对于早期直肠癌不需要切除Denonvilliers筋膜, 而进展期直肠癌应行Denonvilliers筋膜清扫。研究^[15]认为在男性早期中低位直肠癌(T1-2, N0M0)进行Denonvilliers筋膜前切除以达到最大限度的保护排尿和性功能。有研究表明, 清扫Denonvilliers筋膜, 进行病理检查, 检查阳性率为10%, 因此, 对Denonvilliers筋膜进行有效的清扫, 可以提高根治率。但是国外两个大样本研究^[16,17]显示对于Duck C期的中下段直肠癌Denonvilliers筋膜前切除组和Denonvilliers筋膜后切除组的局部复发率无明显差异。因此我们认为, 现阶段随着肿瘤综合治疗理念的广泛结合和应用, 直肠癌根治术Denonvilliers筋膜前切除术式可最大限度地提高患者生活质量。

从Denonvilliers筋膜内外层之间进入间隙, 是比较方便可行的, 两层之间进行分离, 内层筋膜对直肠浆膜有保护作用, 不易损伤直肠壁。

4 预防性造口的手术的策略

随着各种医疗器械的进步及手术技巧的不断改进, 目前低位直肠癌保肛等以往吻合困难的手术在临床上应用日益增多。在减少患者永久结肠造口的同时也带来了吻合口瘘、狭窄发生率有所上升的问题。如何减少结直肠癌手术后吻合口并发症的发生一直是国内外学

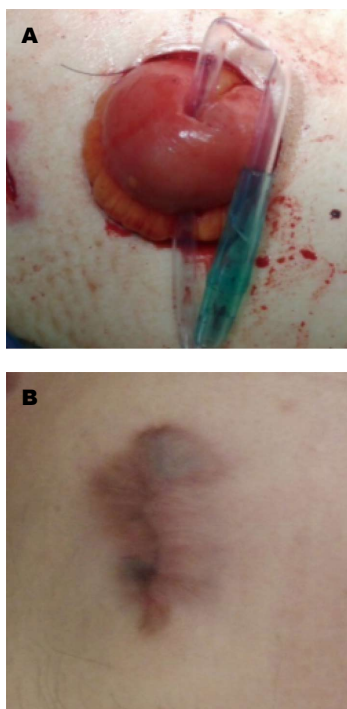


图 3 免回纳造口术后1 wk(A)和术后10 wk(B)对比.

者关注的问题. 保护性造口是预防吻合口并发症的经典术式, 应用最为广泛. Tan等^[18]对包含了11429例患者的4项随机对照研究和21项非随机对照研究进行Meta分析显示, 在随机对照研究中造口组与非造口组相比, 具有临床症状的吻合口瘘的发生率及再手术率较非造口组低. 而在非随机对照研究中, 造口组较非造口组亦表现出了较低吻合口瘘发生率、再手术率及死亡率, 因此推荐常规应用保护性造口. 保护性造口需二次手术回纳造口, 对患者的造成较大创伤, 尤其是其中大部分并未发生吻合口瘘的患者. 不仅如此, 保护性造口术约有30%的患者会发生并发症, 如对造口周围皮肤的刺激、肠梗阻、(急性)造口旁疝、造口回缩、造口周围皮肤感染等^[19], 而且回纳造口也存在着切口感染、肠梗阻、吻合口瘘、肠道皮肤瘘等风险, 并且加重了患者的经济负担^[20].

为了能在保护吻合口的同时减少造口及回纳造口相关并发症, 避免二次手术, 我们对回肠造口的手术过程进行改进并重新设计, 开展免手术回纳空肠造瘘的探索, 运用腹直肌的收缩作用, 模拟肛门括约肌功能. 具体方法为: 术中沿腹直肌肌纹方向, 分开腹直肌3-5 cm, 而不损伤腹直肌, 充分利用腹直肌的收缩功能. 腹膜打开一直形切口, 而不作“十”字切口. 使回肠造口更符合生理, 提高患者的生活质量. 肠管外置并应用造口支架后, 在一定的时间内阻挡了部分肠内气体及粪便的通过, 减轻了肠内容对吻合口的影响, 可达到粪便转流的

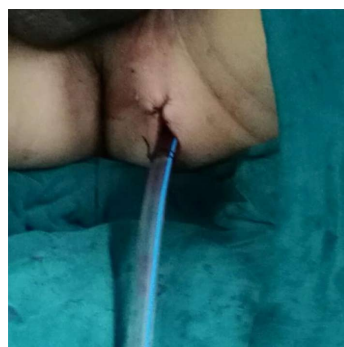


图 4 低位引流放置.

效果(图3).

一旦发现患者出现吻合口瘘, 若无发热及腹膜刺激症状, 可以常规冲洗引流, 若出现腹膜刺激症状及发热, 可在床边切开外置肠管, 将粪便转流, 达到与传统保护性肠造口相同的效果. 前期的研究表明免回纳回肠造口减少了吻合口瘘. 如果患者在术后未发现吻合口瘘的征象, 则不需要切开肠管, 术后两周拔除支撑管. 术后第四周, 外置肠管逐渐上皮化; 术后第十周, 新生上皮完全覆盖外置肠管. 原造口处新生皮肤短期内可见色素沉着, 局部稍隆起. 术后可常规过渡为正常饮食, 因无肠梗阻等明显不适反应, 对于对外观要求不高的患者来说可不必行回纳手术.

5 低位引流的改进

免手术回纳回肠预置造口也有一些不足, 需要较高的手术技巧, 老年人术后的造瘘口旁疝不能完全预防, 因此我们进一步探索了改良骶前引流对治疗低位吻合口的影响. 对于低位直肠吻合口瘘如果发生, 是否可以手术中做些改进, 就可做到不需二次手术? 为此, 我们对引流做了改进, 一是选用较粗的引流管, 我们选用28号的胸腔引流管, 这样可以充分的引流(图4), 必要时还可以从管中插入胃管, 制成双套管, 进行持续或间断的冲洗. 二是改进了引流管放置的位置, 手术中从肛门处置入, 通过重力作用, 便于引流, 引流物不经过腹腔, 减少对腹腔的污染. 一旦出现吻合口瘘, 这样的引流有类似于肛瘘. 通过这样的引流, 8例低位直肠吻合口瘘的患者全部恢复良好, 无二次手术.

6 结论

目前, 低位直肠癌的根治手术效果并不令人满意^[21], 提高肿瘤的根治性同时保护神经功能减少吻合口瘘等并发症发生是结直肠外科医生需要直面的临床问题. 遵循TME并兼顾PNAP原则进行分离是现阶段结直肠外科医生的基本素养, 需要我们的结直肠外科医生在充

分掌握结直肠应用解剖基础上, 术前通过影像学检查判断肿瘤部位及侵犯情况, 术中精细解剖、精准切除肿瘤并保护吻合血供、提高吻合及引流技术, 术后加强管理准备预案, 从而使患者最大收益。

文章亮点

背景资料

在我国, 结直肠癌和直肠癌发病率分别是13.6/10万人和9.3/10万人, 结直肠癌的发病率、死亡率处于上升的趋势。随着现代医学发展, 肿瘤早期筛查的普及, 直肠癌得到了及时地发现和治理, 患者术后生存时间大幅延长, 因而对术后的生活质量也有了更高地追求, 既要保留肛门, 又要保证正常排便及性功能; 如何提高肿瘤根治性同时减少并发症的发生一直是国内外学者关注的问题。

研发前沿

肠系膜下动脉离断位置的选择, 盆腔自主神经丛的保护, Denonvilliers筋膜解剖、预防性造口的手术的策略, 低位引流的改进等低位直肠手术方面的问题是目前争议较多且临床亟待解决的问题。

相关报道

褚晓晖等关于低位直肠癌手术进展的相关综述中从避免人工肛门和保留性功能、排尿功能两个方面出发, 探讨比较了各种低位直肠癌手术的特点, 得出了须根据患者自身情况选择适合的手术方式, 个体化治疗达到最后效果的结论。

创新盘点

本文从临床工作实际出发, 针对目前学科内前沿具有争议问题, 结合国内外最新研究, 提出了作者的观点, 并阐述了作者临床工作中对预防性造口的手术的策略和提出了一种新型的低位引流改进。

应用要点

本文将为读者综述目前国内外关于低位直肠手术方面的研究进展, 并提供作者观点。所提出的对预防性造口的手术的策略和提出了一种新型的低位引流改进可能给读者提供一种新的临床思路和方法。

名词解释

Denonvilliers筋膜: Denonvilliers筋膜是位于直肠前方与泌尿生殖器官后方的一条菲薄的筋膜, 是分隔泌尿生殖器官与直肠的重要屏障。在泌尿生殖系统肿瘤

与直肠肿瘤的手术治疗方面具有重要意义。

同行评价

低位直肠吻合瘘和盆腔自主神经丛损伤是最常见的并发症, 如何提高肿瘤根治性同时减少并发症的发生一直是国内外学者关注的问题, 本文从肠系膜下动脉离断位置的选择、盆腔自主神经丛的保护、Denonvilliers筋膜解剖等低位直肠手术方面的问题进行阐述, 具有较大的临床意义和指导性, 同意录用。

同行评议者

黄培, 副主任医师, 第二人民医院中医科

7 参考文献

- 胡华元, 姚艳梅, 王捷鹏, 林文禄, 黄志辉. 广东惠东地区结直肠癌的发病特点. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1195-1198 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i11.1195]
- Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 456-463 [PMID: 19013050 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.012]
- 程邦昌, 昌盛, 黄杰, 毛志福, 王志维, 鲁世千, 王士生, 吴晓建, 胡浩, 夏军, 康敢军, 肖永光, 林慧庆. 结肠代食管术中结肠血管结构的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 1453-1456
- Yasuda K, Kawai K, Ishihara S, Muroto K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Yamaguchi H, Aoki S, Mishima H, Maruyama T, Sako A, Watanabe T. Level of arterial ligation in sigmoid colon and rectal cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 99 [PMID: 27036117 DOI: 10.1186/s12957-016-0819-3]
- Komen N, Slieker J, de Kort P, de Wilt JH, van der Harst E, Coene PP, Gosselink MP, Tetteroo G, de Graaf E, van Beek T, den Toom R, van Bockel W, Verhoef C, Lange JF. High tie versus low tie in rectal surgery: comparison of anastomotic perfusion. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1075-1078 [PMID: 21445553 DOI: 10.1007/s00384-011-1188-6]
- 陈仕才, 宋新明, 陈志辉, 李明哲, 何裕隆, 詹文华. 肠系膜下动脉结扎方式对乙状结肠癌和直肠癌患者预后影响的Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 674-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.09.013]
- 张鲁阳, 臧璐, 马君俊, 董峰, 何子锐, 郑民华. 腹腔镜直肠癌根治术中保留左结肠动脉的临床意义. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 886-891
- 臧璐, 马君俊, 郑民华. 直肠癌根治术中保留左结肠动脉对吻合口瘘及手术时间的影响. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 386-387
- Chapuis PH, Kaw A, Zhang M, Sinclair G, Bokey L. Rectal mobilization: the place of Denonvilliers' fascia and inconsistencies in the literature. *Colorectal Dis* 2016; 18: 939-948 [PMID: 27028138 DOI: 10.1111/codi.13343]
- Kraima AC, West NP, Treanor D, Magee DR, Rutten HJ, Quirke P, DeRuiter MC, van de Velde CJ. Whole mount microscopic sections reveal that Denonvilliers' fascia is one entity and adherent to the mesorectal fascia; implications for the anterior plane in total mesorectal excision? *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 738-745 [PMID: 25892592 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.224]
- Zhang M, Kaw A, Chapuis PH, Bokey L. Does Denonvilliers' fascia exist in women? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 663-664 [PMID: 26767795 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.057]

- 12 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616 [PMID: 6751457]
- 13 Liang JT, Lai HS, Cheng KW. Video. Laparoscopic dissection of Denonvilliers' fascia and implications for total mesorectal excision for treatment of rectal cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 935-940 [PMID: 20927547 DOI: 10.1007/s00464-010-1264-y]
- 14 Fukunaga Y, Higashino M, Tanimura S, Kishida S, Fujiwara Y, Ogata A, Osugi H. Laparoscopic mesorectal excision with preservation of the pelvic autonomic nerves for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 85-90 [PMID: 17419237]
- 15 Wei HB, Fang JF, Zheng ZH, Wei B, Huang JL, Chen TF, Huang Y, Lei PR. Effect of preservation of Denonvilliers' fascia during laparoscopic resection for mid-low rectal cancer on protection of male urinary and sexual functions. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3925 [PMID: 27311004 DOI: 10.1097/MD.0000000000003925]
- 16 Killingback M, Barron P, Dent OF. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 473-483; discussion 483-486 [PMID: 11330574]
- 17 MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-460 [PMID: 8094488 DOI: 10.1016/0140-6736(93)90207-W]
- 18 Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 462-472 [PMID: 19358171 DOI: 10.1002/bjs.6594]
- 19 Mäkelä JT, Niskasaari M. Stoma care problems after stoma surgery in Northern Finland. *Scand J Surg* 2006; 95: 23-27 [PMID: 16579251 DOI: 10.1177/145749690609500105]
- 20 den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenburg EM, Rutten HJ, Wiggers T, Putter H, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 297-303 [PMID: 17395102 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70047-5]
- 21 褚晓晖, 顾佳妮. 低位直肠癌手术进展. *结直肠肛门外科* 2015; 21: 222-224

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。

中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

龙承星, 刘娅薇, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

郭艳芳, 彭昕欣, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市 410007

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951。

作者贡献分布: 本文综述由龙承星、郭艳芳、刘娅薇、彭昕欣完成; 谭周进审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com 电话: 0731-85381154

收稿日期: 2017-09-21

修回日期: 2017-10-20

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-12-18

Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

Cheng-Xing Long, Yan-Fang Guo, Ya-Wei Liu, Xin-Xin Peng, Zhou-Jin Tan

Cheng-Xing Long, Ya-Wei Liu, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Yan-Fang Guo, Xin-Xin Peng, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573951.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2017-09-21

Revised: 2017-10-20

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-12-18

Abstract

The intestinal mucosa has a large surface area, contacts with the external antigens directly, and is the part exposed to most microbes. Growing evidence indicates that the relationship between intestinal mucosa and diseases is close. Traditional Chinese medicine is rich in a variety of bioactive ingredients and nutrients, which can provide energy and nutrition to maintain mucosal structure integrity and realize its physiological function, regulate intestinal flora directly or indirectly, establish intestinal mucosal immunity and barrier, and treat intestinal mucosal immune-related diseases. In this paper, we summarize the effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosal structure, immunity, flora, and metabolism, with an aim to provide some clues to the treatment of intestinal diseases using traditional Chinese medicine.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine; Intestinal mucosa; Intestinal flora; Immune

Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ. Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3115-3122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3115.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3115>

摘要

肠道黏膜表面面积大, 直接与外界抗原接触, 也是接触微生物最多的部位。大量研究表明, 肠道黏膜与多种疾病具有相关性。中药成分复杂, 含多种生物活性

成分和营养成分, 能为黏膜结构完整性的维持和各项生理功能的实现提供能量和营养; 能直接或间接调节肠道菌群, 建立肠道黏膜免疫和屏障, 治疗肠黏膜免疫的相关疾病. 中医传统方药对肠道黏膜具有保护和修复作用. 本文总结了中药对肠道黏膜结构、免疫、菌群和代谢的影响情况, 为中药治疗肠道疾病的科学性提供依据.

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

关键词: 中药; 肠道黏膜; 肠道菌群; 免疫

核心提要: 肠道黏膜是动物机体内环境与肠腔内物质最大的接触表面, 除了吸收营养物质的功能外, 还能有效防止肠道内病原菌与食物性抗原入侵机体的屏障功能. 肠道黏膜屏障作为机体防御病原菌感染、预防炎症发生的重要组成部分, 对维持机体内环境稳定与机体健康起着非常重要的作用. 寻找并研究对肠道黏膜具有保护和修复作用的中药意义重大.

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进. 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3115-3122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3115.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3115>

0 引言

肠道是消化吸收的主要脏腑, 吸收与屏障是肠道黏膜的两种重要功能^[1]. 肠道黏膜面积庞大, 由黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接和菌膜三者构成, 形成强大的黏膜免疫系统, 能有效抵御外源细菌和病毒的侵袭, 保护机体健康. 通常情况下, 肠道黏膜损伤和自我修复处于动态平衡之中, 一旦这种动态平衡遭到破坏, 肠道黏膜就会受损, 出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻等一系列消化道不适的症状. 目前认为, 消化系统疾病(主要指胃炎、肠炎、肝炎)、自身免疫性疾病(如获得性免疫缺陷综合征、类风湿性关节炎)、小儿过敏性疾病及肿瘤等是肠黏膜免疫相关的主要疾病^[2,3]. 各种因素, 如吸烟、酗酒、饮食不当、细菌感染和情绪变化等都会对肠道黏膜造成损害. 肠黏膜屏障的损害, 引起肠道通透性增加, 使肠内细菌及内毒素移位, 引起全身性感染, 进而导致多器官功能不全综合征^[4,5].

对肠道疾病的治疗, 多数西药从肠黏膜层进行保护, 短期效果好, 但远期复发率高. 而中医药从整体观出发, 通过健脾、运脾、补脾, 调节机体脾胃功能, 从而达到调节机体免疫, 恢复肠道健康的潜在优势. 哺乳动物肠道细菌是肠道内化学反应的主要作用者. 中药通过调节肠道菌群和胃肠代谢水平, 保护肠道黏膜和

恢复肠道正常功能^[6]. 近年来, 中药对肠道疾病治疗的研究越来越受到关注, 中药对肠黏膜的作用也日趋明朗. 本文综述了中药对肠道黏膜结构、免疫屏障、菌群平衡及代谢功能等方面的影响及其意义, 为肠道疾病的诊治提供理论指导, 为中药治疗肠道疾病的科学性提供参考.

1 中药对肠道黏膜结构的影响

肠道黏膜上皮与固有层布满许多皱褶和肠绒毛, 肠道吸收功能状况主要通过绒毛高度和隐窝深度来反应. 肠道黏膜上的绒毛的主要功能是吸收养分, 绒毛高度增加时, 小肠吸收营养的面积增大, 绒毛高度与成熟绒毛细胞数量显著正相关, 绒毛短意味着成熟的绒毛细胞少, 吸收养分能力低. 肠道黏膜上的隐窝是绒毛根部上皮陷入固有层形成的管状腺, 主要功能是生成细胞, 不断补充绒毛上皮细胞, 隐窝深度与上皮细胞的成熟率密切相关, 隐窝变深, 表明绒毛上皮细胞成熟率下降, 分泌能力减弱. 绒毛高度、隐窝深度及两者之间的比值是衡量肠道黏膜形态结构完整性和功能状态的重要指标, 绒毛高度/隐窝深度比值大表明小肠的消化能力强, 比值小表示小肠消化能力弱, 黏膜受损, 影响消化吸收^[7,8]. 中药对肠道黏膜结构的影响, 主要是修复肠上皮细胞形态和功能, 促进上皮细胞的生成, 改善肠绒毛长度和隐窝深度, 以此提高小肠的消化吸收能力. 七味白术散健脾益气, 能有效改善小肠绒毛脱落、增长小肠绒毛长度、降低隐窝深度, 对肠道黏膜的结构具有很好的修复作用, 促进小肠的吸收功能^[9,10]. 黏膜上皮细胞之间的增殖与凋亡平衡是维持黏膜上皮稳定的关键, 凋亡过度可能会造成黏膜上皮细胞的再生与修复受阻, 凋亡不足可能导致黏膜上皮细胞的增生或肥厚, 造成肠道黏膜屏障受损. 比如, 加味大承气汤可增加肠绒毛高度和黏膜厚度, 抑制肠道黏膜上皮细胞凋亡, 保护肠道黏膜^[11]. 四磨汤口服液能明显减轻炎症反应, 能改善小肠绒毛脱落情况, 恢复其完整性, 使得炎症细胞减少, 杯状细胞的数量增加, 修复黏膜结构^[12]. 这可能与中药复方中的多糖经肠内菌群代谢产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)有关, SCFA有效刺激肠上皮细胞的增殖分化, 为上皮细胞的生成、成熟和绒毛细胞的更新提供了很好的条件, 但中药修复肠道黏膜结构的具体机理尚有待进一步研究.

2 中药对肠道黏膜免疫功能的影响

肠黏膜上皮含有大量的淋巴细胞和细胞因子. 淋巴细胞是肠道免疫屏障的重要部分, 根据淋巴细胞的发生部位、形态结构、表面标记和免疫功能不同分为T淋

巴细胞、B淋巴细胞、K淋巴细胞和NK淋巴细胞。T淋巴细胞参与细胞免疫, 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、辅助T细胞17(T helper cell 17, Th17)均为T细胞亚群, Treg主要维持肠道黏膜免疫的稳态, Th17主要防御胞外细菌感染和介导慢性炎症。B淋巴细胞参与体液免疫, 可在外来抗原刺激下分化成为浆细胞。K淋巴细胞在抗体介导下与靶细胞发生特异性结合, 从而杀伤靶细胞。NK淋巴细胞可以直接杀伤某些靶细胞。淋巴细胞常见于慢性炎症, 是进行免疫反应的主要细胞。细胞因子包括淋巴因子、白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)等。目前, 促炎细胞因子(IL-2、IFN- γ 、TNF- α)和抗炎细胞因子(IL-4、IL-5、IL-6、IL-10)研究最多。IL-2由肠道黏膜T辅助细胞1(Th-1)产生, 可诱导调节T细胞和B细胞的生长分化, 促进免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的分泌, 属于免疫调节因子; IFN- γ 通过促进IL-2的生成发挥其黏膜免疫功能; TNF- α 是一种多肽, 产生和释放各种免疫细胞; IL-6主要在TNF- α 的诱导下产生, 可激活巨噬细胞的产生。IL-4、IL-5、IL-6、IL-10由Th-2细胞产生, 能增强IgA免疫反应。当肠道黏膜免疫系统遭到各种因素削弱时, 细菌、病毒和寄生虫等外来微生物会乘机入侵, 造成消化道或全身性疾病。除肠道黏膜上皮细胞参与黏膜免疫调节外, 营养本身及菌群代谢产物也参与其中。如维生素A能促进Th17细胞的分化, 通过影响Th17细胞的产生来影响黏膜免疫^[13]。肠道菌群代谢产物SCFA也能参与免疫调节, 如丁酸能诱导Treg分化, Th细胞炎症因子释放, 降低肠道黏膜上皮细胞的通透性^[14,15]。

2.1 肠道黏膜免疫系统的组成和作用 正常生理条件下, 肠道黏膜的屏障功能比较完整, 由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障4部分组成, 能有效阻止有害物质的入侵和维持机体内环境稳定。肠黏膜免疫屏障是肠道屏障的一部分, 由肠相关淋巴细胞组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)和弥散免疫细胞(主要指固有层淋巴细胞和上皮内淋巴细胞)构成。其中, GALT包括派伊氏结(peyer's patch, PP)、肠系膜淋巴细胞和M细胞, 是黏膜免疫系统的传入诱导和活化部分, 能与抗原结合, 产生分泌型免疫球蛋白A(secretory Immunoglobulin A, SIgA)。肠黏膜上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)和固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPL)是黏膜免疫系统的传出效应和调节位点^[14], 受到刺激的IEL(主要是T淋巴细胞)能迅速增殖, 释放IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等多种细胞因子, 具有防御肠道病原体入侵、抗黏膜过敏反应、

抑制免疫应答、消除损伤上皮细胞和促进SIgA发育的功能^[16]。LPL(主要为T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞等)能分泌TNF、IL-4、IL-6及IL-10等多种Th2型细胞因子, 含有大量的浆细胞, 能促进IgA抗体分泌, 中和并清除抗原。SIgA以二聚物形式存在于胃肠黏膜表面, 一般由2个单体IgA分子、J链和分泌片段构成, 是肠黏膜免疫应答的主要效应分子, 能阻止病原体的入侵和黏附, 能与相应抗原结合抑制细菌增殖和中和毒素, 能抵抗蛋白溶解酶保护肠黏膜不被消化, 发挥着局部抗感染和抗过敏作用^[17]。

2.2 中药对肠黏膜免疫功能的影响 SIgA、LEL和LPL构成肠黏膜免疫三大重要因子, 共同完成肠黏膜免疫应答。SIgA是效应分子, 是抗体的主要来源; LEL和LPL是效应位点, 是免疫调节的主要部位。机体产生正确免疫应答的关键在于促炎细胞因子和抗炎细胞因子的分泌平衡。中药对机体的免疫调节作用是防治肠黏膜损伤的重要机理之一。七味白术散能下调肠道IFN- α 的表达, 上调IL-4、IL-10的表达, 提高小肠肠道SIgA含量, 促进肠道菌群恢复和修复小肠黏膜免疫组织^[18,19]。四君子汤及其加味能提升黏膜IL-2、IL-4、IFN- γ 和SIgA含量, 改善黏膜细胞增殖, 维护肠黏膜完整性^[20-22]。当前, 大多研究主要集中在多糖对黏膜免疫的影响。如当归多糖^[23]、太子参茎叶多糖^[24]能提高肠道IL-2、IL-4和黏膜SIgA的含量, 促进肠道分泌免疫细胞的增殖, 提高机体免疫。马齿苋多糖能提高抗炎细胞因子IL-10, 降低致炎细胞因子TNF- α 、IL-6, 通过促进双歧杆菌的生长达到调节肠道过度免疫反应和抗炎作用^[25]。黄芪多糖及中药复方多糖能显著提高IL-4、IFN- γ 的浓度^[26]。此外, 黄芪多糖、茯苓多糖、荷花粉多糖等可以通过抑制黏膜局部炎症因子的表达和淋巴细胞的活性, 缓解和治疗黏膜免疫相关性疾病^[27-29]。我们认为, 小肠黏膜细胞的能量和营养是保障小肠黏膜结构和功能的基础, 其各种生理功能的实现、自身结构完整性的维持和更新都需要消耗能量。多糖广泛存在于中药及其水提取物中, 富含多种生物活性成分和营养成分, 通过激活巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞和血液补体蛋白来实现其免疫调节作用。通过降低TNF- α 、IL-6等炎症因子水平来降低肠道炎症反应、减少肠道炎症因子、减轻肠道上皮细胞的损伤, 从而促进肠黏膜修复。尽管目前对黏膜免疫认识越来越多, 但其复杂的结构及机理仍不十分清楚, 某些免疫指标活性的增减也很难简单、直接解释成对机体的修复或损伤。中药成分多糖也不是简简单单多糖, 与其独特特性有关。尽管中药可以通过调节肠道微生物来调控机

体免疫机制, 为治疗免疫相关疾病提供了新的思路, 但其具体的机制尚不清楚, 期待制定出能够准确反映肠黏膜免疫的特异性指标体系。

3 中药对肠道黏膜菌群的作用

人和动物的肠道中, 栖息着大约1000多种不同的细菌, 隶属于50个不同属, 数量庞大、种类繁多。这些细菌黏附定植于肠黏膜表面, 参与宿主消化、代谢、免疫调节、能量转化和维护肠道黏膜防御等生理功能^[30], 而宿主则为肠道微生物提供生存条件。正常条件下, 宿主与肠道微生物之间保持着动态平衡, 当这一平衡系统遭到破坏时, 肠道微生物的数量、种类和定位上出现异常改变, 会引起宿主出现病理变化。双歧杆菌和乳酸杆菌是对肠道具有保护作用的益生菌。这些益生菌主要通过改变肠道菌群比例和转化某些肠内物质来维护肠黏膜的完整性、降低肠黏膜通透性, 多途径抑制病原菌对肠道黏膜的损伤^[31], 从而保护和修复受损黏膜。具体表现为: (1) 益生菌通过竞争黏附位点、分泌抑菌物质、消耗肠内氧气、促进黏液分泌等来抑制病原菌的黏附和定植, 以维持肠道菌群平衡^[32]; (2) 通过刺激肠道上皮细胞表达黏蛋白、降低肠黏膜通透性、促进黏液分泌等进一步加固肠黏膜屏障^[33]; (3) 激发肠黏膜免疫应答、促进SIgA的分泌和上皮细胞黏蛋白的合成、抑制炎症发生^[34,35]; (4) 抑制上皮细胞凋亡, 提高上皮细胞在炎症环境中的存活率, 维持细胞稳态^[36]。但是, 机体差异、肠道环境和生理状态的不同对益生菌的作用均存在影响。即使在同一个体中, 菌株种类、数量和定位也会影响益生菌的作用方式。

3.1 中药对肠道黏膜菌群的影响 中药化学成分丰富, 药理作用广泛, 能直接或间接调节肠道菌群失调。像补益类中药中富含多糖与糖苷, 是天然的“益生元”, 能促进肠道益生菌的生长而抑制有害菌的繁殖。清热解毒类中药则直接抑制病原微生物尤其是有害菌的生长。这方面已有大量的报道, 如枸杞子、地黄、黄芪等能促进双歧杆菌和乳酸杆菌的繁殖^[37]; 党参能增强双歧杆菌的定植^[38]; 加味补中益气汤能增加乳酸杆菌、双歧杆菌和枯草芽孢杆菌的数量^[39]; 四君子汤能扶植双歧杆菌和乳酸杆菌等正常菌群生长^[20]; 连翘和黄连对痢疾杆菌有明显的抑菌效果^[40]; 大黄、丁香、黄柏和姜黄对金色葡萄球菌均有抑制作用^[41]。中药除了调节肠道菌群的组成和数量外, 还能起到保护肠道黏膜屏障的作用。如大黄能减轻肠道上皮细胞凋亡, 增加紧密连接蛋白表达; 清肠栓能有效抑制结肠通透性, 改善肠黏膜屏障^[42,43]。

3.2 中药与肠道菌群的协同作用对肠道黏膜免疫的影响 肠道菌群与肠道黏膜的协同作用关系复杂, 肠道菌

群不仅和肠黏膜共同构建一道菌膜保护屏障, 防止细菌、病毒和外来病菌的入侵, 还能刺激肠道免疫器官分泌IgA, 发挥更强的免疫功能。肠道菌群随着机体的成长, 种类和数量迅速增加, 促进肠道黏膜免疫系统的发育和分化, 不断趋于成熟。益生菌是肠道内正常菌群的一类有益微生物群落, 能通过占位效应、竞争营养和分泌各种代谢产物等抑制外来致病菌的入侵和条件性致病菌的繁殖^[44]。大量研究报道证实, 定植于肠黏膜表面的益生菌对黏膜具有双重保护作用。一方面, 他能维护肠道菌群平衡; 另一方面, 他可直接作用于免疫系统, 加强机体免疫。例如乳酸杆菌具有抑制肠内致病菌, 促进T淋巴细胞和Th1发育, 诱导产生多种细胞因子, 活化黏膜内相关淋巴细胞等^[45]。双歧杆菌能抑制肠道致病菌的生长和定植, 促进巨噬细胞活力, 增加SIgA的合成^[46]。

肠道菌群对黏膜免疫影响的主要机制是直接作用于机体的免疫系统, 增强肠道免疫。包括增强T淋巴细胞和B淋巴细胞对抗原的刺激、活化黏膜内相关淋巴组织(主要是LEL、LPL和PP细胞)、诱导巨噬细胞和淋巴细胞产生细胞因子等促进SIgA的分泌, 从而增强机体免疫功能。T淋巴细胞能分泌多种细胞因子, 是维持肠道免疫稳定性的重要执行者。Th1/Th2细胞的平衡一直被认为是维持机体免疫稳定状态的主要机制, Th1/Th2比例失衡伴随菌群失调, 是多种疾病的发病基础, 反应在其分泌的细胞因子IFN- γ 和IL-4比例上。近年来的研究主要集中在肠道菌群(主要是益生菌)对Th1/Th2细胞的影响上, 益生菌能使菌群失调得以改善, 能降低Th1细胞分泌的IFN- γ 活性和升高Th2细胞分泌的IL-4活性, 使Th1/Th2比例上升, 进而诱导B细胞生成大量SIgE^[47-49]。实验^[50]中也发现, 口服益生菌(鼠李糖乳杆菌和双歧杆菌)可增强辅助性T细胞的平衡应答作用。此外, 调节Tregs和Th17两种T细胞亚群也能促进IgA的产生。B细胞主要介导体液免疫, 可在细菌、病毒和食物抗原等外来抗原的刺激下分化成为浆细胞, 浆细胞合成和分泌IgA参与体液免疫, 并通过IgA来调节肠道菌群稳定。目前, 肠道菌群与黏膜免疫的相互作用在机体免疫调控、机体健康影响中越来越受到重视, 肠道益生菌能调控肠道黏膜免疫, 有助于机体健康。目前的研究主要通过无菌或者悉生动物模型^[51], 集中在肠道菌群对黏膜免疫系统的发育和成熟方面的促进作用, 而对黏膜免疫细胞如何影响肠道菌群的组成和结构的报道相对较少。中药中的有效成分能较好地调节肠内的pH, 让肠道处在一个偏酸的环境, 通过促进肠道益生菌的繁殖和抑制致病菌的生长来调节肠道菌群, 进而影响肠道黏膜免疫。我们认为, 中药对肠道黏膜的影响机制的探明, 需要更好地了解中药、肠道

菌群和肠道黏膜免疫之间的关系, 需要进一步探讨中药对肠道菌群失调的调节途径, 益生菌在黏膜中的黏附、定植以及对肠道黏膜产生的免疫等。

4 中药对肠道黏膜代谢功能的影响

大量存在于动物肠道中的微生物, 在生长过程中会产生各种酶, 他们是肠道消化作用的完成者, 对机体能量来源具有重要作用。乳糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶是人体内最重要的3种双糖酶, 存在于小肠黏膜刷状缘内, 分别分解乳糖、麦芽糖和乳糖为相应单糖, 然后转运单糖穿过细胞膜而吸收^[52]。乳糖酶主要靠机体自身合成, 部分肠道菌, 如双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌和大肠杆菌等可分泌乳糖酶。临床上, 当小肠黏膜乳糖酶缺乏或其酶活性受到抑制而出现乳糖酶不耐受, 引起肠胀气、甚至腹泻。影响乳糖酶活性的因素很多, 有随着年龄增长的典型生理性降低, 也有抗生素破坏或抑制其活性。已有研究^[53]证明, 肠绒毛损伤与乳糖酶活性下降存在很大的关联性。中医采用太子参、白术、麦冬、焦山楂等来调节乳糖酶活性, 获得较好的效果。蔗糖酶广泛存在于动植物和微生物中, 主要从酵母中得到。蔗糖酶-异麦芽糖酶是蔗糖酶在肠道内的主要存在形式, 包含了所有蔗糖酶的活性。临床上, 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏可引起肠道生理功能受损, 导致腹泻。现已证实抗生素相关腹泻、乳糜泻等使得小肠黏膜受损, 最后导致蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症, 菌群失调状态下, 小肠黏膜中蔗糖酶活性受到抑制^[54]。中医补充蔗糖酶缺乏主要是摄入适量的微生物制剂(包括益生菌、益生元和合生元), 通过外源性补充肠道有益菌, 改善肠道菌群失调, 促进肠黏膜固有层SIgA的分泌, 恢复并增强肠黏膜屏障。而淀粉酶和胃蛋白酶是肠道中两种重要的消化酶, 其活性的增加能大大提高机体的消化吸收能力。淀粉酶是指一类能催化分解淀粉的糖苷键的酶总称, 包括 α -淀粉酶、 β -淀粉酶和 γ -淀粉酶, 主要分解淀粉为麦芽糖和葡萄糖。胃蛋白酶是哺乳动物胃肠道中重要的多肽水解酶, 专业性较强, 同时又是一种“多功能酶”, 具有蛋白酶、糖酶和核酸酶活性, 广泛应用于医学, 在胃病治疗方面比较成熟^[55]。

中药复方中的多种活性成分, 兼有药物和营养的双重作用, 对增强免疫、降低腹泻、促进消化器官发育和提高酶活性具有积极的作用。目前, 国内关于中药对消化酶活性的影响方面的研究比较多, 包括中药复方及其提取物。例如白头翁复方(白头翁、党参、白术等组成)能显著增强腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶的活性^[56], 七味白术散、黄芪多糖、小檗碱复合制剂、铁

皮石斛多糖能显著提高淀粉酶和蛋白酶等重要肠道消化酶的活性, 增加机体消化能力^[57,58]。再者, 中药通过对乳酸菌和双歧杆菌等有益菌的扶植, 间接提高消化酶的活性。如复合微生态制剂(包括乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、腊状芽孢杆菌等)的增添, 能提高蛋鸡小肠黏膜的蔗糖、乳糖和麦芽糖酶活性, 促进二糖的消化吸收, 提高碳水化合物利用率^[59]。益生菌能增加大鼠小肠黏膜双糖酶(指乳糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶)与肠脂酶的活性, 优化肠道菌群结构^[60,61]。我们认为, 中药对肠黏膜代谢功能的影响, 主要是中药中有效成分, 如多糖、蛋白质及微量元素等具有增值益生菌的特性功效, 为益生菌的生长繁殖奠定了物质基础和能量来源, 益生菌增殖的同时又可以抑制条件致病菌的定植, 肠道微生物平衡的调整促进了肠道消化酶的分泌。更重要的是, 这些益生菌又将多糖、蛋白质、氨基酸、脂类等代谢产生大量有机酸, 降低肠道pH值, 合成B族和K族维生素, 满足消化酶的活性要求, 为消化酶的生化反应提供合适条件, 以此增强肠道二糖酶和消化酶活性。

5 结论

肠黏膜是机体消化吸收的重要组成部分, 肠道微生物是肠道反应的主要作用者^[62], 肠道菌群与肠道黏膜免疫相互影响, 共同维护肠道稳态, 抵御疾病的发生。近年来, 二者之间的相互作用机制已被部分揭示, 但仍然有很多问题没有得到解决。中药药效的有效发挥与胃肠道关系密切, 中药中富含多糖等营养成分能为机体各种生化反应提供必需的物质基础和能量来源; 代谢产生SCFA调节肠道pH值, 刺激上皮细胞的分化, 为上皮细胞的生成、成熟和更新创造条件, 促进肠道有益菌的繁殖, 同时抑制致病菌的生长和定植; 调节淋巴细胞和淋巴因子, 产生杯状细胞、Treg细胞, 并抑制TNF- α 、IL-6等炎症因子, 促进SIgA分泌, 降低肠道炎症反应, 保护肠黏膜。中药有效成分在肠道菌群的作用下从肠道黏膜结构、黏膜免疫、黏膜代谢等多方面调节机体健康, 最终改善肠腔生态系统、维护肠黏膜功能、调节机体免疫及各种代谢。说明中药可以对多系统多组织的功能进行调节, 研究中药对肠道黏膜的影响, 为解释中药治疗肠道黏膜疾病提供了理论依据, 为肠道黏膜损伤相关的各种代谢性疾病、消化系统疾病、炎症性疾病等的治疗和开发肠道黏膜保护方剂提供了临床参考。随着研究的不断深入, 中药对肠道黏膜的影响机制越来越明确, 中药对黏膜相关疾病的防治越来越具有科学性。

文章亮点

背景资料

肠道黏膜面积庞大, 由黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接和菌膜三者构成, 形成强大的黏膜免疫系统, 能有效抵御外源细菌和病菌的侵袭, 保护机体健康。近年来, 由病原菌感染、腹腔疾病、炎症性肠病等多种病因引起的肠道黏膜损伤引起了广泛的关注。中药是如何影响黏膜结构、保障黏膜屏障并修复受损黏膜, 将为肠道疾病的诊治提供理论指导, 为中药治疗肠道相关疾病的科学性提供参考。

研发前沿

目前的研究主要通过无菌或者悉生动物模型, 集中在肠道益生菌对黏膜免疫系统的发育和成熟方面的促进作用。而中药多糖等有效活性成分能促进益生菌的繁殖和抑制致病菌的生长, 活化黏膜内淋巴细胞和细胞因子, 抑制炎症因子, 促进分泌型免疫球蛋白的分泌, 降低肠道炎症反应, 保护肠黏膜。

相关报道

中药主要通过调节淋巴细胞亚群平衡、淋巴因子平衡、免疫球蛋白及肠道菌群平衡来调节免疫功能; 通过修复上皮细胞形态和功能, 促进上皮细胞的生成和成熟, 改善肠绒毛长度和隐窝深度, 以此提高小肠的消化吸收能力; 通过促进益生菌的繁殖和抑制致病菌的生长来调节肠道菌群, 促进肠道消化酶的分泌, 增强肠道二糖酶和消化酶活性, 进而影响肠道黏膜免疫。目前, 大多研究主要集中在中药多糖对黏膜免疫的影响。

创新盘点

本文通过总结中药对肠道黏膜结构、免疫、菌群和代谢的影响情况, 为中药治疗肠道相关疾病的科学性提供依据。

应用要点

研究中药对肠道黏膜的影响, 为解释中药治疗肠道黏膜疾病提供了理论依据, 为肠道黏膜损伤相关性疾病的治疗和开发肠道黏膜保护方剂提供了好的参考。

名词解释

肠黏膜屏障: 主要由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障组成, 可有效阻止有害物质入侵和维持机体内环境稳定; 肠黏膜免疫屏障: 主要由肠相关淋巴细胞组织和弥散免疫细胞组成, 是执行局部特异性免疫功能的重要场所。

同行评价

本文较全面地论述了中药对胃肠黏膜结构、免疫屏障、菌群平衡和代谢的影响, 具有一定的先进性与新颖性。

同行评议者

马赞, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 王玮, 住院医师, 哈尔滨市第四医院; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

6 参考文献

- 1 李世荣. 肠黏膜屏障与抗生素相关肠炎. 中国医药导刊 2008; 10: 161-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2008.02.004]
- 2 Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis* 2014; 32: 475-483 [PMID: 24969297 DOI: 10.1159/000358156]
- 3 Parvin R, Louie T, Pitchumoni CS. Infectious complications of acute pancreatitis. *Infect Dis Clin Pract* 2013; 21: 94-104 [DOI: 10.1097/IPC.0b013e3182769586]
- 4 任小娟, 吕书勤, 邓晓利. 中药对肠黏膜屏障保护的研究进展. 云南中医中药杂志 2011; 32: 78-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2011.05.044]
- 5 洪南, 湛先保. 肠道微生态系统与肠黏膜免疫关系研究进展. 医学研究生学报 2014; 27: 444-446 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2014.04.009]
- 6 Ma FL, Zhang XL, Guo JJ, Shen XM. Research progress of gastrointestinal mucosal protective effect of Chinese medicine. *Med Plant* 2014; 5: 1-4
- 7 Tang M, Laarveld B, Van Kessel AG, Hamilton DL, Estrada A, Patience JF. Effect of segregated early weaning on postweaning small intestinal development in pigs. *J Anim Sci* 1999; 77: 3191-3200 [PMID: 10641863 DOI: 10.2527/1999.77123191x]
- 8 韩正康. 家禽营养生理学. 北京: 农业出版社, 1990
- 9 张华玲, 周赛男, 蔡莹, 郭抗萧, 余颜, 谭周进, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响. 中国微生物学杂志 2013; 25: 9-13 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.01.007]
- 10 刘起胜, 徐筱敏, 刘怀, 刘叶飞, 谭周进. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠绒毛和隐窝的影响. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 154-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2014.23.092]
- 11 邹义超, 赵佳. 加味大承气汤对急性胰腺炎模型大鼠血清炎症因子及细胞凋亡的影响. 中国中医急症 2017; 26: 1152-1155 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.007]
- 12 余颜, 肖新云, 邓艳玲, 李丹丹, 谭周进, 张秋雁. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠黏膜结构的影响. 航天医学与医学工程 2016; 29: 289-292 [DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2016.04.011]
- 13 Cha HR, Chang SY, Chang JH, Kim JO, Yang JY, Kim CH, Kweon MN. Downregulation of Th17 cells in the small intestine by disruption of gut flora in the absence of retinoic acid. *J Immunol* 2010; 184: 6799-6806 [PMID: 20488794 DOI: 10.4049/jimmunol.0902944]
- 14 Peng LY, He ZJ, Chen W, Holzman IR, Lin J. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res* 2007; 61: 37-41 [PMID: 17211138 DOI: 10.1203/01.pdr.0000250014.92242.f3]
- 15 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki

- H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
- 16 刘端勇, 赵海梅, 周枫, 黄小英, 吕爱平, 罗晓建. 黄芪多糖调节小鼠小肠黏膜淋巴细胞因子的表达. *中国中医基础医学杂志* 2008; 14: 692-693 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2008.09.022]
 - 17 Corthésy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 661-665 [PMID: 23201924 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.012]
 - 18 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上IL-4, IL-10, IFN- α mRNA表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 84-88 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084]
 - 19 孙必强, 伍参荣, 周英, 刘卫东, 刘碧源, 陈超龙, 陈伶俐, 李杰, 蔡锐. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜超微结构和sIgA的影响. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 125-128 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201602001]
 - 20 Zhang NW, Guo SN, Li HR, Li JF, Xu XL, Wan CR, Zhao H, Liu FQ, Zan JL, Wang B, Xu JQ. Effects of Sijunzi decoction on small intestinal T lymphocyte subsets differentiation in reserpine induced spleen deficiency rats. *J Anim Vet Adv* 2012; 11: 1290-1298 [DOI: 10.3923/javaa.2012.1290.1298]
 - 21 黄子慧, 任丹丹, 曹程鸣, 汤雪冰, 张瑜, 尹莉莉, 李玉, 冯士彬, 王希春, 吴金节. 加味四君子汤对仔猪血清免疫因子水平及肠黏膜免疫的影响. *西北农林科技大学学报* 2017; 45: 75-81 [DOI: 10.13207/j.cnki.jnwf.2017.03.011]
 - 22 张大鹏, 周联, 张志敏, 王青, 王培训. 四君子汤总多糖对免疫抑制小鼠肠道sIgA的影响及其机制研究. *中药新药与临床药理* 2010; 21: 11-14 [DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2010.01.005]
 - 23 计小清, 计国旗, 王月, 戴光祖, 许博文, 田亚欣. 四君子汤合当归补血汤对化疗荷瘤小鼠的免疫增强作用. *中药材* 2014; 37: 862-864 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2014.05.032]
 - 24 陈凌锋, 蔡旭滨, 檀新珠, 林国徐, 马玉芳, 黄一帆. 太子参茎叶多糖对断奶仔猪肠道免疫功能、肠黏膜形态结构及盲肠内容物菌群的影响. *动物营养学报* 2017; 29: 1012-1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267X.2017.03.035]
 - 25 冯澜, 李绍民, 代立娟, 李春娟, 李岩, 武菲, 于莲, 马婷, 马淑霞. 马齿苋多糖对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜细胞因子及肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2015; 27: 139-141 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201502004]
 - 26 商云霞, 朱晓庆, 谷新利, 李效振, 乔海博, 贾书红, 张东升. 中药复方多糖对鸡IFN- γ 、IL-4和IL-12质量浓度的影响. *西北农业学报* 2015; 24: 24-28 [DOI: 10.7606/j.issn.1004-1389.2015.05.005]
 - 27 臧凯宏, 吴建军, 秦红岩, 吴国泰, 段海婧, 任远. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障的影响. *中药材* 2017; 40: 208-211 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.01.046]
 - 28 方小明, 田文礼, 张晓琳, 彭文君, 肖红伟, 高凌宇, 王灿红, 高振江. 荷花粉多糖显著减轻氟尿嘧啶所致小鼠肠道黏膜屏障损伤. *食品科学* 2016; 37: 209-214 [DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201615035]
 - 29 石振国, 苏锦, 任永乐, 白筱晞. 茯苓多糖对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能损伤和炎症反应的作用. *海南医学* 2017; 28: 356-359 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.03.004]
 - 30 Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003; 21: 3382-3388 [PMID: 12850345 DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00338-4]
 - 31 Alexandre Y, Le Blay G, Boissramé-Gastrin S, Le Gall F, Héry-Arnaud G, Gouriou S, Vallet S, Le Berre R. Probiotics: a new way to fight bacterial pulmonary infections? *Med Mal Infect* 2014; 44: 9-17 [PMID: 23820129 DOI: 10.1016/j.medmal.2013.05.001]
 - 32 伊淑帅, 王开, 胡桂学. 益生菌对肠黏膜屏障的保护及作用机制研究进展. *中国兽药杂志* 2015; 49: 56-61 [DOI: 10.3877/cmn.j.issn.1674-0785.2013.11.059]
 - 33 Fuccio L, Guido A. Probiotics supplementation for the prevention of gastrointestinal radiation-induced side effects: the time is now. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 277 [PMID: 23381075 DOI: 10.1038/ajg.2012.418]
 - 34 Jirillo E, Jirillo F, Magrone T. Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system. *Int J Vitam Nutr Res* 2012; 82: 200-208 [PMID: 23258401 DOI: 10.1024/0300-9831/a000112]
 - 35 Calder P, Hall V. Understanding gut-immune interactions in management of acute infectious diarrhoea. *Nurs Older People* 2012; 24: 29-37; quiz 38-9 [PMID: 23311278 DOI: 10.7748/nop2012.11.24.9.29.c9367]
 - 36 Zhou YK, Qin HL, Zhang M, Shen TY, Chen HQ, Ma YL, Chu ZX, Zhang P, Liu ZH. Effects of *Lactobacillus plantarum* on gut barrier function in experimental obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3977-3991 [PMID: 22912548 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3977]
 - 37 李平兰, 时向东, 吕燕妮, 江志杰, 沈清武, 马长伟. 常见中草药对两种肠道有益菌体外生长的影响. *中国农业大学学报* 2003; 8: 33-36 [DOI: 10.332/j.issn: 1007-4333.2003.05.009]
 - 38 王广, 马淑霞, 胡新俊, 李丽秋, 杨景云. 党参多糖对双歧杆菌和大肠埃希菌体外生长的影响. *中国微生态学杂志* 2010; 22: 199-201 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2010.03.007]
 - 39 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 王惠国. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究. *中国微生态学杂志* 2008; 20: 159-160 [DOI: 10.13381/j.cnki.cim.2008.02.007]
 - 40 周小楠, 董群. 金银花等6种中草药对痢疾杆菌体外抑菌效果研究. *安徽农业科学* 2012; 40: 3278-3279 [DOI: 10.13989/j.cnki.0517-6611.2012.06.082]
 - 41 陈志蓉, 董银卯, 孟宏, 邝楠. 10种中草药提取物对痤疮致病菌的体外抑菌活性研究. *中医药学报* 2011; 39: 24-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2392.2011.06.008.008]
 - 42 张英谦, 刘建华, 李佃贵, 孙波. 大黄对脓毒症幼猪肠屏障保护作用及机制研究. *中华中医药杂志* 2007; 22: 843-847 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-1727.2007.12.008]
 - 43 卢璐, 谢建群. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠通透性的影响. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 1087-1090
 - 44 Vinderola G, Matar C, Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1075-1084 [PMID: 16148174 DOI: 10.1128/CDLI.12.9.1075-1084.2005]
 - 45 Shida K, Makino K, Morishita A, Takamizawa K, Hachimura S, Ametani A, Sato T, Kumagai Y, Habu S, Kaminogawa S. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 278-287 [PMID: 9566350 DOI: 10.1159/000069458]
 - 46 Helgeland L, Vaage JT, Rolstad B, Midtvedt T, Brandtzaeg P. Microbial colonization influences composition and T-cell receptor V beta repertoire of intraepithelial lymphocytes in rat intestine. *Immunology* 1996; 89: 494-501 [PMID: 9014812]
 - 47 桑力轩, 常冰, 戴聪, 刘维新, 田一豪, 张家铭, 崔勇, 姜敏. 益生菌VSL#3对大鼠慢性实验性结肠炎疗效及Th1/Th2细胞因子影响的研究. *中国医师杂志* 2013; 15: 1025-1027 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2013.08.005]
 - 48 张利利, 郑鹏远, 罗予, 王新亭, 刘志强, 黄煌. 双歧杆菌对食物过敏小鼠肠道屏障功能及Th1/Th2细胞因子的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1091-1097 [DOI: 10.11569/wcjd.v17.i11.1091]
 - 49 张敏慧. 益生菌在婴幼儿湿疹的应用及对肠道菌群和免疫功能与细胞因子水平的影响研究. *临床合理用药杂志* 2013; 6: 13-14 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2013.06.127]
 - 50 Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of

- necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4 [PMID: 15629973 DOI: 10.1542/peds.2004-1463]
- 51 Duan J, Kasper DL. Regulation of T cells by gut commensal microbiota. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 372-376 [PMID: 21577116 DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283476d3e]
- 52 Pappenheimer JR. On the coupling of membrane digestion with intestinal absorption of sugars and amino acids. *Am J Physiol* 1993; 265: G409-G417 [PMID: 8214061]
- 53 Juajun O, Nguyen TH, Maischberger T, Iqbal S, Haltrich D, Yamabhai M. Cloning, purification, and characterization of β -galactosidase from *Bacillus licheniformis* DSM 13. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89: 645-654 [PMID: 20852995 DOI: 10.1007/s00253-010-2862-2]
- 54 郭娟. 肠道微生态对小鼠小肠刷状缘酶活性影响的研究. 武汉: 华中农业大学, 2009
- 55 刘宇, 董平, 梁兴国. 胃蛋白酶的分离现状及其活性研究进展. *生物学杂志* 2016; 33: 75-79 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2016.03.075]
- 56 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 王丽叶, 霍晓青, 曹玲芝, 张永辉, 董世山. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性的影响. *河北农业大学学报* 2010; 33: 99-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1573.2010.02.022]
- 57 龙承星, 贺璐, 郭艳芳, 刘又嘉, 于子真, 任婷, 谭周进. 铁皮石斛多糖对脾虚便秘小鼠免疫、肠道微生物及酶活性的影响. *天然产物研究与开发* 2017; 29: 1020-1024 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.6.020]
- 58 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. *生态学报* 2012; 32: 6856-6863 [DOI: 10.5846/stxb201109271422]
- 59 金鹿, 杨晓红, 任景乐, 李俊良, 郭晓宇, 曹平, 王政. 复合微生物制剂对蛋种鸡小肠黏膜双糖酶活性的影响. *中国家禽* 2012; 34: 14-18 [DOI: 10.16372/j.issn.1004-6364.2012.12.007]
- 60 Yang SC, Chen JY, Shang HF, Cheng TY, Tsou SC, Chen JR. Effect of synbiotics on intestinal microflora and digestive enzyme activities in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7413-7417 [PMID: 16437710 DOI: 10.3748/wjg.v11.i47.7413]
- 61 于晓燕. 益生菌对重型颅脑伤大鼠肠道吸收能力的影响. 重庆: 第三军医大学, 2009
- 62 O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-284 [PMID: 17368226 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.009]

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》外文字符标准

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

金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严晶, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

葛飞, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 海安县中医院消化科 江苏省南通市 226600

祁明明, 南京中医药大学基础医学院 江苏省南京市 210023

刘丽娜, 严晶, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210023

康安, 南京中医药大学药学院 江苏省南京市 210023

葛乃建, 第二军医大学东方肝胆外科医院微创介入中心 上海市 200438

葛飞, 副主任医师, 主要从事中西医结合消化方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目, Nos. 81503536, 81603578; 江苏省自然科学基金青年科学基金资助项目, No. BK20151008; 江苏省中医药局科技项目, No. YB2017066; 江苏省高校自然科学研究面上资助项目, No. 15KJB360008.

作者贡献分布: 葛飞负责课题设计实施与论文撰写; 祁明明与刘丽娜负责实验研究与指标观察; 严晶负责实验过程与论文修改; 康安负责药理病理分析与图谱绘制; 朱时林、季瑜、田祖成、代海峰及葛乃建负责文献整理与数据分析.

通讯作者: 严晶, 助理研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第一临床医学院. yanjing@njucm.edu.cn

收稿日期: 2017-10-06

修回日期: 2017-11-14

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-18

Department of Gastroenterology, Hai'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226600, Jiangsu Province, China

Ming-Ming Qi, College of Basic Medical Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Li-Na Liu, Jing Yan, First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

An Kang, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Nai-Jian Ge, Mini-invasive Intervention Center, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503536 and No. 81603578; Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20151008; Jiangsu Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. YB2017066; and Natural Science Foundation for Universities in Jiangsu Province, No. 15KJB360008.

Correspondence to: Jing Yan, Assistant Researcher, First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. yanjing@njucm.edu.cn

Received: 2017-10-06

Revised: 2017-11-14

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-18

Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Fei Ge, Ming-Ming Qi, Li-Na Liu, Jing Yan, An Kang, Shi-Lin Zhu, Yu Ji, Zu-Cheng Tian, Hai-Feng Dai, Nai-Jian Ge

Fei Ge, Shi-Lin Zhu, Yu Ji, Zu-Cheng Tian, Hai-Feng Dai,

Abstract

To investigate the tissue distribution of the main active components of *Fagopyrum cymosum* (FAG) extracts in dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis mice.

METHODS

LC-MS/MS analytical method was developed to simu-

Itaneously determine catechin, epicatechin, procyanidin B1, and procyanidin B2, four main components of FAG extracts, in different mouse biological samples. The method was then validated by specificity, linearity, lower limit of quantification (LLOQ), precision, accuracy, matrix effect, recovery, and stability tests. Ulcerative colitis was then induced in mice by administering 3% DSS in drinking water for 7 d. The plasma, liver, jejunum, and colon samples from normal mice or ulcerative colitis mice were collected to analyze the distribution of the main active components of FAG extracts in mice after oral administration of FAG extracts (2.24 g/kg).

RESULTS

The initial method validation indicated that the LC-MS/MS method could be used for determining the concentrations of catechin, epicatechin, procyanidins B₁, and procyanidins B₂ in mouse biological samples. The plasma exposures of catechin, epicatechin, procyanidins B₁, and procyanidins B₂ were increased in the DSS induced colitis mice compared with normal mice, but there was no significant difference ($P > 0.05$). However, in the tissue distribution study, we found that the concentrations of the main components of FAG in different tissue samples were significantly increased when compared with the normal mice. Taking epicatechin as an example, the concentration of epicatechin in the colitis tissue was significantly increased from $4.44 \mu\text{g/g} \pm 0.32 \mu\text{g/g}$ to $5.77 \mu\text{g/g} \pm 0.59 \mu\text{g/g}$ ($P = 0.0014$).

CONCLUSION

Increased systemic exposures of main active components of FAG in ulcerative colitis may be beneficial for the therapeutic effects of FAG on ulcerative colitis.

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

Key Words: Fagopyrum cymosum; Dextran sulfate sodium; Ulcerative colitis; Pharmacokinetics

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ. Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3123-3132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3123>

摘要

目的

研究金荞麦(*fagopyrumcymosum*, FAG)主要提取物中活性成分在硫酸葡聚糖(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小

鼠模型体内组织分布特征。

方法

建立同时测定小鼠组织样品中FAG提取物中的4种活性成分,即儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁及原花青素B₂的LC-MS/MS分析方法,考察该方法的专属性、线性、最低定量限、准确度和精密度、基质效应、回收率和稳定性。采用饮用3% DSS水7 d的方法建立UC小鼠模型,应用2.28 g/kg的FAG提取物给予正常及UC小鼠,于不同时间点取正常及UC小鼠的血浆、结肠、空肠、肝脏,用于后续的分析检测。

结果

方法学考察结果表明,该方法符合生物样品分析的要求,可用于测定生物样品中儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁和原花青素B₂的浓度。FAG活性成份儿茶素、原花青素B₁和原花青素B₂在UC小鼠中的血浆暴露程度均有所增加,但不具显著性差异($P > 0.05$)。组织分布结果表明其主要活性成分在UC小鼠的空肠、结肠组织及肝脏组织中的浓度比正常组要高。如表儿茶素在UC小鼠给药4 h后的结肠组织中($5.77 \mu\text{g/g} \pm 0.59 \mu\text{g/g}$)浓度显著大于正常小鼠($4.44 \mu\text{g/g} \pm 0.32 \mu\text{g/g}$)的结肠组织分布($P = 0.0014$)。

结论

在UC病理状态下, FAG活性成分在肠道的高浓度分布,可以有效地保证其效应的发挥。

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

关键词: 金荞麦; 硫酸葡聚糖; 溃疡性结肠炎; 药代动力学

核心提要: 金荞麦具有抗炎、调节免疫的功效, 药代动力学研究表明其活性成份在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠的系统暴露度增加, 在血液及结肠、肝脏等组织中呈高浓度分布, 进而发挥其抗炎功效, 该研究为传统中药治疗UC提供药理基础。

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严晶, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建. 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布. *世界华人消化杂志* 2017; 25(35): 3123-3132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3123>

0 引言

金荞麦(*fagopyrumcymosum*, FAG)为江苏南通地道药材, 系蓼科植物, 传统药用其根茎, 研究^[1-3]表明其具有清热解毒、排脓化痰、健脾止泻、祛风活血、抗肿瘤等功效。临床上FAG主要适用于肺科疾病^[4-6], 亦可用

表 1 儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁、原花青素B₂和内标的MRM检测参数

待测化合物	分子量	子离子/母离子	碰撞能量(V)	S-Lens
儿茶素	290.0	289.0 245.0	14	137.1
表儿茶素	290.1	289.1 245.1	12	106.5
原花青素B ₁	578.1	577.1 289.1	24	108.6
原花青素B ₂	578.1	577.1 425.1	16	145.7
茛菪亭(内标)	192.2	191.2 176.0	22	127.5

于肠道疾病^[7,8]及肿毒疮痈等感染性疾病, 以及肿瘤性疾病^[9]等。现代研究表明, FAG在临床上具有较好的抗炎、抗过敏^[10]、抗风湿、抗肿瘤等功效^[11]。FAG提取物中除了黄酮类成分^[12], 还有含原矢车菊素、表儿茶素等即多酚类成份^[13]。实验研究^[14-16]表明, FAG中的多种成份活性与其抗炎抗氧化活性密切相关。课题组前期研究发现FAG可明显改善肠易激综合征及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)引起的肠道黏膜损伤^[8,17]。但FAG中活性成分在胃肠道疾病模型动物中的组织分布情况未见研究。本研究拟采用LC-MS/MS技术对其主要活性成分在硫酸葡聚糖(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的UC小鼠主要脏器中的分布情况开展研究。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 仪器: 微量高速冷冻离心机(Thermo Scientific, 美国); Sartorius Bp211D电子天平(Sartorius, 德国); 高效液相色谱仪(安捷伦, 美国); 旋转蒸发器(金正教学仪器有限公司, 南京); Vortex-Genie 2涡旋振荡器(Scientific Industries公司, 美国); HH-S数显恒温水浴锅(金坛市医疗仪器厂); Thermo快速液相色谱系统(Thermo公司, 美国); TSQ三重四极杆质谱仪(赛默飞世尔科技, 上海); FA1104电子天平; 微量高速冷冻离心机(Thermo Scientific公司, 美国); MillH-Q超纯水机(Millipore公司, 美国); SpeedVac离心浓缩仪(Thermo Scientific公司, 美国)。

1.1.2 药材及试剂: FAG购自南京市交通医院(批号: 20140502-1), 南京中医药大学博士刘圣金鉴定其为正品; 儿茶素、原儿茶酸、表儿茶素标准品(中国生物药品检定研究院); 原花青素B₁和原花青素B₂标准品(上海诗丹德生物技术有限公司); 95%乙醇(南京化学试剂有限公司); 甲醇(色谱纯, Merck公司)。

1.1.3 实验动物: 购买SPF级C57BL/6 ♂小鼠(南通大学实验动物中心), 8 wk。

1.1.4 FAG的制备及混合标准溶液的配制: 取100 g FAG饮片加入约8倍体积的50%乙醇, 萃取2次, 每次回流持

续1 h。在60 °C下将收集的滤液浓缩减压, 经过干燥后提取物重约9.48 g。

1.2 方法

1.2.1 LC-MS/MS条件: (1)色谱条件: 色谱柱: BDS Hypersil C₁₈(50 mm×2.1 mm, 2.4 μm); 流动相: 乙腈: 1 mmol/L的甲酸铵水溶液(A : B)流动相, 流速为0.30 mL/min; 梯度洗脱, 洗脱程序为: 0-0.5 min, 5%(A)、0.6-3.5 min, 5%-30%(A)、3.5-4.5 min, 30%(A)、4.5-4.8 min, 30%-4%(A)、4.8-6.0 min, 5%(A); 柱温: 40 °C, 进样量2 μL; (2)质谱条件: 离子源: ESI源; 检测方式: 负离子检测; 电子能量: 70 eV; ESI源温度: 250 °C; 质谱质谱接口温度: 320 °C; 碰撞气氢气压力: 1.5 mTorr。内标检测参数及各待测成分如表1。

1.2.2 对照品溶液与质控样品的制备: 对照品储备液的制备: 精确称取对照品及儿茶素、原花青素B₁、原花青素B₂、表儿茶素适量, 经50%甲醇溶解后在容量瓶中定容, 配制成浓度分别为730.6、792.8、775.8、1580.4 μg/mL的储备液, 置于4 °C避光保存。制备内标储备液: 用甲醇溶解一定量的东茛菪素标准品配制成内标母液, 浓度为1.0 mg/mL, 避光保存于4 °C环境下。使用前需稀释成内标溶液1000 ng/mL。

1.2.3 血浆及组织样品的处理: 在1.5 mL的EP管中置入50 μL血浆样品, 加入内标溶液10 μL(1.0 μg/mL), 经过30 s涡旋, 将甲醇(蛋白沉淀试剂)200 μL加入后予以涡旋5 min, 离心10 min(以12000 r/min), 上清取出后, 予以离心浓缩并挥干(45 °C下), 加入100 μL流动相复溶后进样, 再予以14000 r/min速率离心10 min, 同时取上清2 μL进样。实验取组织0.2 g加入0.8 mL NS, 予以匀浆并加入1.0 μg/mL的内标溶液50 μL, 予以30 s涡旋, 然后加入3 mL沉淀蛋白物-甲醇, 进行5 min涡旋后再离心5 min(以6000 r/min速率), 将上清液取出, 予以离心浓缩并挥干(45 °C下), 然后加入200 μL流动相复溶, 进样, 再以14000 r/min速率离心10 min, 取上清2 μL进样。

1.2.4 方法学考察: (1)专属性: 分别取小鼠空白血浆、

表 2 儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁、原花青素B₂在小鼠血浆中的精密度与准确度

成分	标示浓度(ng/mL)	批间(n = 18)			批内(n = 6)		
		测得浓度(ng/mL)	准确度(%)	精密度(%)	测得浓度(ng/mL)	准确度(%)	精密度(%)
儿茶素	49.50	101.16 ± 2.82	102.18	2.78	98.52 ± 4.18	99.52	4.23
	892.00	378.78 ± 21.38	95.60	2.82	775.28 ± 29.74	97.81	3.84
	4.56	4.46 ± 0.38	97.81	8.38	4.64 ± 0.38	101.75	7.98
表儿茶素	45.70	47.24 ± 2.78	103.37	2.94	46.99 ± 1.05	102.88	2.24
	729.60	741.32 ± 15.40	101.61	2.08	730.40 ± 29.05	100.15	3.99
	4.85	4.70 ± 0.10	97.11	2.18	4.78 ± 0.20	98.76	4.07
原花青素B ₁	48.50	49.35 ± 1.13	101.75	2.29	48.82 ± 1.08	100.66	2.22
	776.0	750.15 ± 23.05	96.67	3.08	761.24 ± 22.32	98.10	2.93
	9.86	10.31 ± 0.21	104.56	2.01	10.17 ± 0.28	103.14	2.73
原花青素B ₂	197.50	200.89 ± 11.63	101.72	5.79	201.98 ± 8.48	102.27	4.20
	1580.00	1589.91 ± 54.67	100.63	3.44	1575.59 ± 44.44	99.72	2.82
	5.00	4.92 ± 0.38	98.40	7.69	5.08 ± 0.34	101.60	6.65

表 3 儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁、原花青素B₂在小鼠血浆中的稳定性考察 (n = 6)

成分	质控浓度(ng/mL)	-20 °C 15 d		反复冻融3次		4 °C 自动进样器24 h	
		测定浓度(ng/mL)	准确度(%)	测定浓度(ng/mL)	准确度(%)	测定浓度(ng/mL)	准确度(%)
儿茶素	49.50	50.47 ± 1.19	101.96	48.15 ± 0.30	104.88	51.62 ± 2.45	104.28
	792.00	784.34 ± 38.60	99.16	817.59 ± 15.94	103.23	775.12 ± 7.84	97.87
	4.56	4.62 ± 0.37	101.32	4.63 ± 0.22	104.68	4.11 ± 0.28	90.18
表儿茶素	45.70	48.56 ± 1.15	106.26	47.45 ± 0.44	105.36	48.67 ± 1.01	106.50
	729.60	713.64 ± 5.58	97.81	820.30 ± 21.78	95.17	708.74 ± 5.24	97.13
	4.85	4.60 ± 0.18	95.04	4.63 ± 0.40	95.57	4.82 ± 0.39	99.70
原花青素B ₁	48.50	47.59 ± 0.95	98.12	47.45 ± 3.96	97.84	46.38 ± 0.50	95.63
	776.0	797.50 ± 7.51	102.77	820.30 ± 41.38	105.71	812.70 ± 17.65	104.73
	9.86	9.58 ± 0.28	97.12	10.22 ± 0.91	103.67	10.13 ± 0.30	102.73
原花青素B ₂	197.50	186.36 ± 2.88	94.36	212.08 ± 12.38	107.36	214.47 ± 3.44	108.59
	1580.0	1572.6 ± 33.4	99.53	1646.0 ± 52.4	104.18	1604.1 ± 64.0	101.52
	5.00	5.08 ± 0.30	101.60	4.78 ± 0.06	105.61	2.56 ± 0.15	102.42

加入混合对照品后的血浆样品以及灌胃给予2.28 g/kg FAG提取物2 h后的小鼠血浆样品, 按1.2.3项下血浆样品处理方法对上述3种血浆样品进行样品处理后, LC-MS/MS进样分析, 考察本方法的专属性; (2)标准曲线与定量限: 小鼠空白血浆加入不同浓度的混合标准溶液, 按血浆样品处理方法对上述样品进行处理, LC-MS/MS分析. 以各成分浓度为横坐标, 血浆中检测的各活性成份与内标的峰面积之比为纵坐标, 进行线性回归分析, 回归方程采用1/X加权. 以信噪比(S/N)>10的最低浓度作为各待测化合物的定量限; (3)准确度与精密度: 取空白血浆样品, 加入不同浓度的混合标准溶液, 配置成高、中、低三个浓度的质控样品(n = 6, 各成分浓度如表2所示), 按血浆样品处理方法对上述样品进行处理,

LC-MS/MS分析. 经标准曲线计算质控样品的浓度, 分别用相对误差和相对标准偏差考察批内、批间准确度和精密度; (4)提取回收率和基质效应: 取含不同浓度的质控样品, 经血浆样品处理后, LC-MS/MS检测. 计算得样品中待测药物峰面积与对应质量浓度对照品溶液中待测药物峰面积的比值考察提取溶剂对低、中、高三种质控浓度的提取回收率, 平行6份. 另取50 μL小鼠空白血浆按样品处理项下方法处理样品, 样品挥发干后用流动相分别配制的不同浓度的对照品复溶, 应用LC-MS/MS进行检测峰面积A1. 取流动相配制的高、中、低浓度的对照品, 予以进样分析后得峰面积A2. 基质效应为两次峰面积之比(A2/A1 × 100%); (5)稳定性试验: 取质控样品, 考察以下3种条件: 即-20 °C下放置15 d, 进

表 4 正常小鼠及DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠灌胃金荞麦提取物(2.28 g/kg)后主要活性成分在肝、空肠、结肠组织中的分布 (mean ± SD, $n = 6$)

化合物	时间(h)	肝(ng/g)		空肠(μg/g)		结肠(μg/g)	
		正常	模型	正常	模型	正常	模型
儿茶素	1	24.57 ± 8.24	28.54 ± 5.28	1.23 ± 0.43	1.39 ± 0.13	0.49 ± 0.25	0.55 ± 0.17
	2	15.32 ± 3.24	21.46 ± 3.97	1.21 ± 0.58	1.45 ± 0.46	0.98 ± 0.32	1.25 ± 0.42
	4	8.87 ± 2.14	11.59 ± 2.42	0.42 ± 0.24	0.47 ± 0.13	0.87 ± 0.28	1.51 ± 0.34 ^b
	0.5	458.62 ± 48.35	435.29 ± 41.45	3.85 ± 1.04	4.28 ± 0.58	2.05 ± 1.04	2.28 ± 0.26
表儿茶素	1	563.52 ± 68.43	621.67 ± 48.28	6.47 ± 0.99	9.09 ± 1.48 ^a	3.47 ± 0.99	4.69 ± 1.48 ^a
	2	1043.8 ± 258.5	1723.54 ± 325.17 ^a	3.56 ± 1.08	5.95 ± 0.88 ^b	4.75 ± 0.62	5.53 ± 0.68 ^a
	4	885.47 ± 652.47	1040.35 ± 421.17	1.47 ± 0.32	2.07 ± 0.64	4.44 ± 0.32	5.77 ± 0.59 ^b
	0.5	78.42 ± 18.26	83.48 ± 9.32	0.78 ± 0.18	0.67 ± 0.11	0.55 ± 0.21	0.74 ± 0.21
原花青素B ₁	1	154.57 ± 42.75	221.58 ± 43.24 ^a	0.99 ± 0.41	1.04 ± 0.43	1.17 ± 0.26	1.24 ± 0.35
	2	167.39 ± 38.47	261.34 ± 54.29	1.82 ± 0.27	2.67 ± 0.56 ^a	1.98 ± 0.51	2.17 ± 0.44
	4	102.63 ± 35.78	121.54 ± 28.57	0.78 ± 0.18	1.41 ± 0.21 ^a	2.47 ± 0.78	3.25 ± 0.49 ^a
	0.5	304.58 ± 32.86	398.21 ± 48.79	4.62 ± 1.28	5.27 ± 0.87	2.54 ± 0.58	2.87 ± 0.77
原花青素B ₂	1	334.87 ± 77.64	562.47 ± 67.85 ^b	6.23 ± 1.14	7.29 ± 0.68	3.67 ± 0.58	4.82 ± 0.74
	2	287.49 ± 87.53	321.52 ± 58.94	4.22 ± 0.87	5.67 ± 0.97 ^a	5.21 ± 1.07	7.28 ± 0.99 ^a
	4	101.48 ± 28.47	151.42 ± 38.91	2.66 ± 0.59	3.21 ± 0.73	3.24 ± 0.69	5.29 ± 0.61 ^b
	0.5	21.52 ± 8.92	24.32 ± 6.58	0.57 ± 0.14	0.71 ± 0.16	0.22 ± 0.04	0.31 ± 0.11

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组. DSS: 硫酸葡聚糖.

行3次反复冻融, 在4 °C的自动进样器内放置24 h, 同一浓度采用6个重复, 进行稳定性考察.

1.2.5 FAG中主要活性成分在DSS诱导的UC小鼠中的组织分布研究: 24只♂ C57BL/6小鼠, 每只体质量18-22 g, 随机将其分为模型组和正常组. DSS诱导的UC模型建立: 给予正常饮用水前, 小鼠先自由饮用3%的DSS溶液7 d, 于9 d后进行实验. 将FAG提取物用0.5% CMC-Na配成混悬液(2.28 g/kg), 将模型组、正常组小鼠分别灌胃给予FAG提取物, 从小鼠眼底静脉丛取血, 时间为给药后0.5、1、2、4 h, 用肝素化EP管存放所取血液, 以3000 r/min转速离心10 min, 然后吸取血浆80 μL到EP中, 在-20 °C下密封保存, 待测. 同时分别取结肠、空肠、肝脏组织, 用PBS漂洗后吸干水分, 在-20 °C下保存以备分析.

统计学处理 计量数据采用mean ± SD表示. 所有数据均采用GraphPad Prism5软件进行分析. 组间比较采用student's t 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 LC-MS/MS方法学考察

2.1.1 专属性实验: 在上述色谱条件下, 绘制形成各成分的色谱图(图1), 血浆中内源性物质以及杂峰之间不受各待测成分和内标的干扰, 均能实现较好分离. 以上待测成分及其内标的保留时间为: 原花青素B₁ $t_R = 2.19$ min,

原花青素B₂ $t_R = 3.19$ min, 表儿茶素 $t_R = 3.26$ min, 儿茶素 $t_R = 2.88$ min, 内标 $t_R = 2.81$ min. 实验结果表明各成分保留时间与各对照品出峰时间基本一致, 提示本方法具有较好的专属性.

2.1.2 标准曲线与定量限: 原花青素B₁的线性范围为2.42-970.00 ng/mL, 回归方程: $y = 0.0013x + 0.0018$, 定量下限为2.42 ng/mL, $R^2 = 0.996$; 原花青素B₂的线性范围为4.93-1975.00 ng/mL, 回归方程: $y = 0.0138x + 0.0034$, 定量下限为4.93 ng/mL, $R^2 = 0.998$; 表儿茶素的线性范围为2.28-912.00 ng/mL, 回归方程: $y = 0.0018x + 0.0029$, 定量下限为2.28 ng/mL, $R^2 = 0.997$; 儿茶素的线性范围为2.50-990.00 ng/mL, 回归方程: $y = 0.0016x + 0.0015$, 定量下限为2.50 ng/mL, $R^2 = 0.998$. 结合预实验结果可知, 本方法的线性范围符合生物样品测定的要求.

2.1.3 准确度与精密度: 如表2所示, 质控样品中不同浓度儿茶素的批内和批间准确度分别为97.81%-101.60%、95.60%-102.18%; 批内和批间精密密度为2.82%-7.69%、3.84%-6.65%. 与此类似, 表儿茶素、原花青素等成份批间和批内精密度、准确度亦符合生物分析方法要求.

2.1.4 提取回收率和基质效应实验: 如表3所示, 原花青素B₁的提取回收率为57.38%-61.16%; 原花青素B₂的提取回收率为67.24%-70.67%; 表儿茶素的提取回收率为78.86%-81.69%; 儿茶素的提取回收率为61.25%-65.87%.

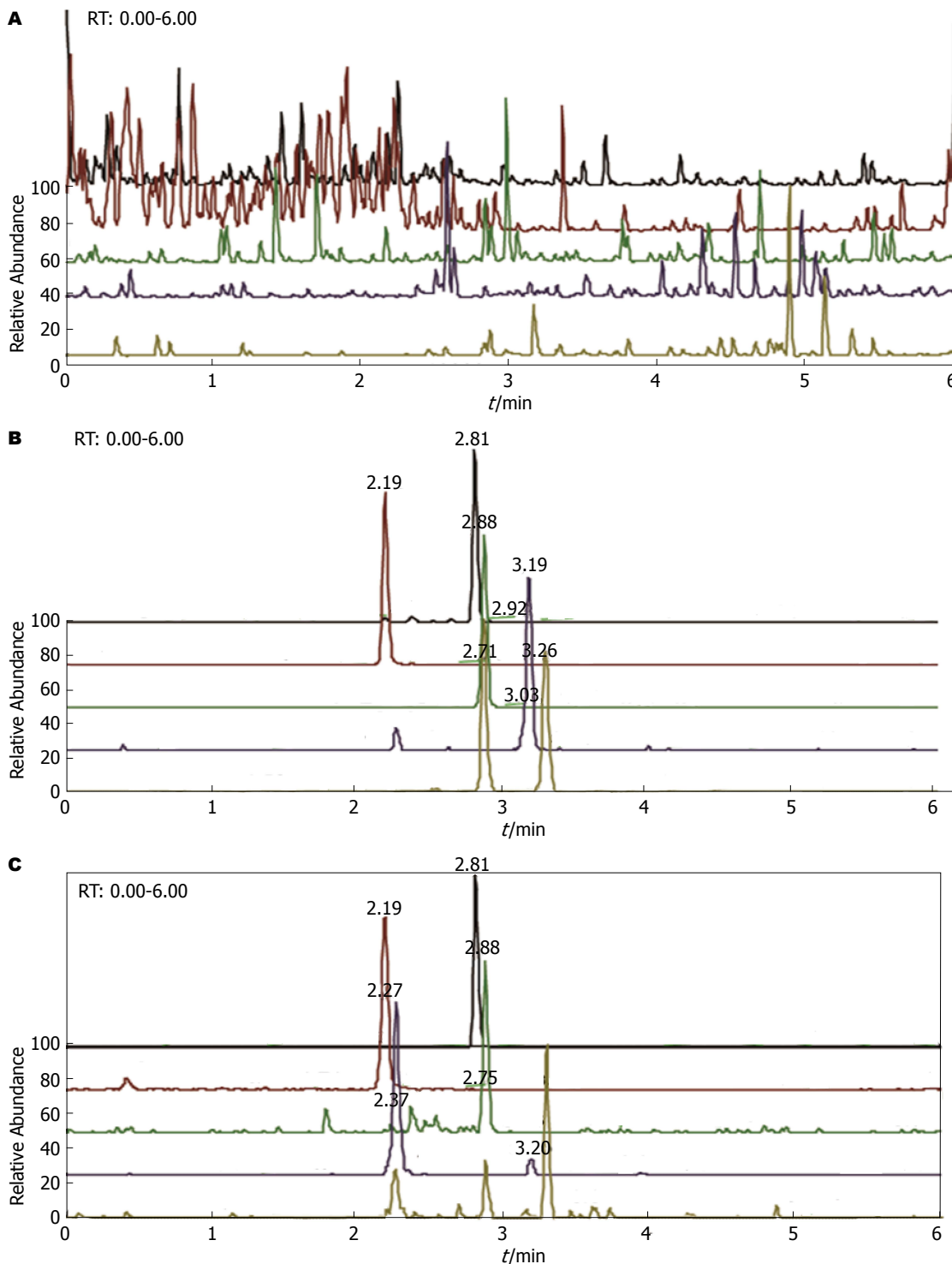


图 1 原花青素B₁、原花青素B₂、表儿茶素、儿茶素及内标的MRM色谱图. A: 小鼠空白血浆色谱图; B: 小鼠空白血浆中加入内标及标准溶液色谱图; C: 小鼠灌胃给予2.28 g/kg剂量的FAG 2 h采集血浆的色谱图. FAG: 金荞麦.

各浓度间提取回收率较为稳定, 符合相关实验分析要求. 此外基质效应结果亦符合生物样品分析的相关要求: 原花青素B₁为92.48%-99.14%; 原花青素B₂为98.68%-103.48%; 表儿茶素为95.68%-103.63%; 儿茶素为94.48%-107.14%. 提示本研究所采用的生物样品处理方法较为合理.

2.1.5 稳定性考察: 本实验的目的是通过质控样品的稳定性考察, 得出合适的生物样品储存时限、血浆样品处理至分析结束间的时限等. 在本实验中, 我们发现经不同稳定性考察后的质控样品, 经血浆样品处理, LC-MS/MS分析, 各成分在冻存15 d后的准确度仍为94.36%-106.26%, 反复冻融3次后的准确度

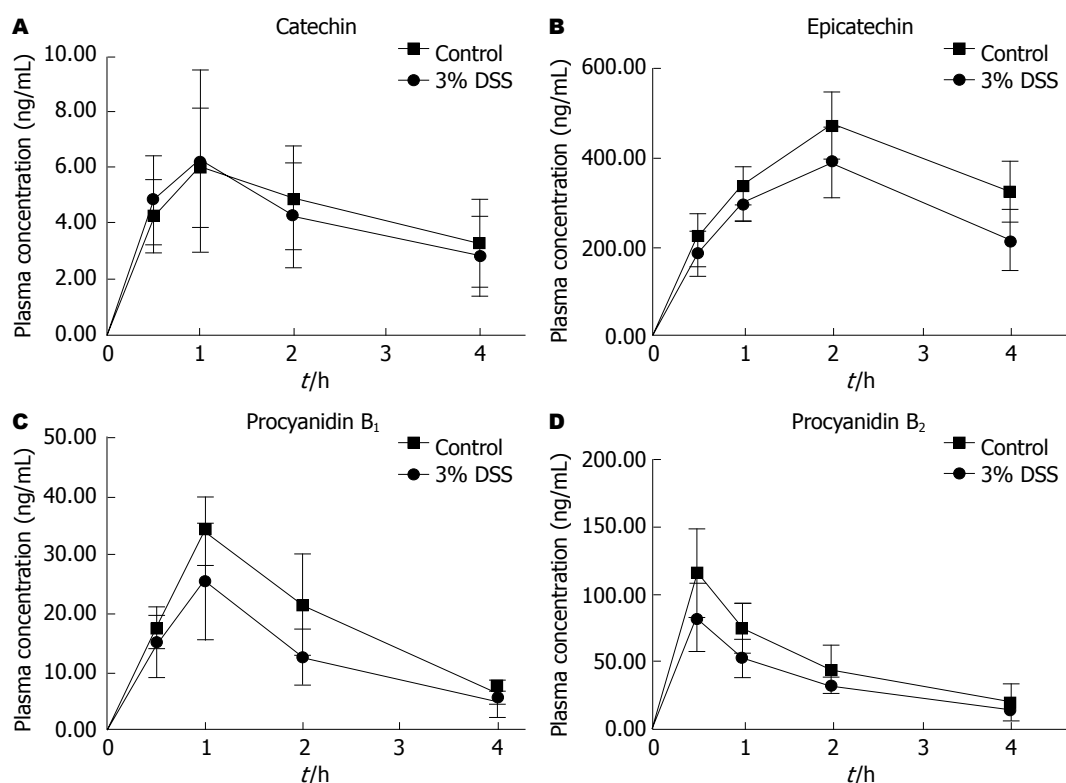


图 2 正常及DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠灌胃给予FAG(2.28 g/kg)后血浆中儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁及原花青素B₂的血药浓度-时间曲线(mean \pm SD, $n = 6$)。A: 儿茶素; B: 表儿茶素; C: 原花青素B₁; D: 原花青素B₂。FAG: 金荞麦; DSS: 硫酸葡聚糖。

为95.57%-107.36%, 4 °C自动进样器24 h的准确度为90.18%-108.59%。上述结果均在85%-115%允许波动范围内, 提示上述样品的稳定性良好。

2.2 组织分布实验结果

2.2.1 血药浓度时间曲线: 灌胃给正常小鼠与DSS诱导的UC小鼠FAG提取物(以2.28 g/kg浓度单剂量), 检测到FAG各有效成份经计算得到的血药浓度-时间曲线分别见图2A-D所示。儿茶素为在正常小鼠及模型小鼠血浆中的暴露水平较低(最高浓度仅6.19 ng/mL \pm 3.25 ng/mL), 且各时间点下正常组及模型组小鼠体内暴露水平未见明显差异($P > 0.05$)。从表儿茶素的血药浓度-时间曲线上看, 正常组及模型组小鼠体内最高浓度点出现在2 h, 体内浓度分别为387.69 ng/mL \pm 78.62 ng/mL和472.49.69 ng/mL \pm 75.64 ng/mL, 但2 h及4 h的血浆暴露水平在两组间均未见显著性差异。原花青素B₁和原花青素B₂的情况类似, 尽管UC小鼠体内暴露水平有所增加, 但未见显著性差异。由于血浆中的暴露水平的改变可能来源于胃肠道吸收及药物在肝脏中代谢情况的变化, 后续应关注药物在上述部位的分布情况。

2.2.2 组织分布: 单剂量灌胃将FAG提取物(剂量为2.28 g/kg)给予正常小鼠与DSS诱导的UC小鼠, 儿茶素等活性成份在空、结肠和肝脏组织中的浓度如表

4所示。通过比较儿茶素在正常小鼠及UC小鼠肝脏、空肠中的分布情况可知, 儿茶素的分布未见明显差异, 而在结肠组织中, 4 h时, 模型组的结肠分布较正常组更高(1.51 ± 0.34 vs 0.87 ± 0.28), 且有显著性差异($P = 0.0045$)。表儿茶素在肝、空肠、结肠中的浓度均较高, 在结肠组织中, 模型组小鼠在1、2 h时较正常组显著增加($P = 0.0245$ 、 0.0413), 模型组小鼠在4 h时极显著的高于正常组($P = 0.0014$)与此类似的是, 模型组小鼠肝、空肠、结肠组织中原花青素B₁和原花青素B₂中的浓度较正常组显著提高。提示在UC病理状态下, FAG主要活性成分在肝、肠组织的高浓度分布, 可能更有利与其药效的发挥。

3 讨论

FAG传统用于肺部感染性疾病的治疗, 其活性成份具有抗炎、抗风湿、抗肿瘤的功効, 文献研究及课题组实验表明其对肠道炎症性疾病亦有效^[18-22], 但其机制尚不十分明确, 目前研究较多的是其活性成份对炎症免疫的抑制作用。闫继平等研究^[23-25]表明, FAG中含有儿茶素、表儿茶素、槲皮素等有效成份, 而这些成份具有较好的抗炎抗应激功効^[24,26], 牛晓玲等^[27]研究表明, FAG片可抑制脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大

鼠免疫炎症反应, 冯丕敏等^[28]研究表明FAG粉灌肠对UC有显著疗效, 其机制与其抑制炎症因子水平以及肠道敏感性相关。

研究^[29]表明, 在UC小鼠中, 可见明显的肠黏膜损伤、肠道通透性增加, 此外UC小鼠出现可出现肠道菌群紊乱^[30]。研究^[31,32]证实UC炎症状态可增加葡萄糖醛酸转移酶活性, 同时肠道葡萄糖醛酸苷酶等水解酶活性显著增加。这些对于相关底物药的生物利用度可能有一定影响。研究^[33]报导, FAG中的儿茶素、表儿茶素等成份有效抑制LPS诱导的UC小鼠体内炎症反应。其中原花色素缩合性单宁类物质的水溶性较好, 大部分单宁类物质可以在葡萄糖醛酸转移酶作用下进行二相代谢, 仅少量多酚类成分可以通过胞旁转运途径吸收入血^[34], 同时单宁类物质可被肠道菌群水解, 提高其生物利用度。

本实验采用DSS诱导UC模型, 建立了同时测定FAG中各活性成份的LC-MS/MS分析方法, 其准确度与精密度经过方法学考察, 符合生物样品分析的要求, 可用于测定生物样品中儿茶素、表儿茶素、原花青素B₁和原花青素B₂的浓度。FAG活性成份儿茶素、原花青素B₁和原花青素B₂在UC小鼠中的血浆暴露程度均有所增加, 但不具显著性差异($P>0.05$)。组织分布结果表明其主要活性成分在UC小鼠的空肠、结肠组织及肝脏组织中的浓度比正常组要显著升高。在一定浓度范围内生物样品中活性成份的线性关系表现良好, 此外该法的基质效应和稳定性均符合要求, 可用于FAG中各活性成份在小鼠体内的组织分布及药代动力学的研究。

总之, 本研究中FAG提取物中的各活性成份在UC小鼠血浆暴露增加, 这与UC炎症损伤肠黏膜屏障有关, 也可能与FAG提取物中单宁类物质被肠道细菌分解增加有关。而在空肠、结肠等肠道组织中, FAG活性成份的分布显著增加, 这可能是由于在UC小鼠的肠道中, 加速水解代谢FAG中其他单宁类物质并转化成活性成份, 导致肠道分布增加, 从而发挥FAG的抗炎作用, 具体机制仍在进一步研究中。后续研究可借助分子生物学、酶动力学等技术手段, 研究参与FAG活性成分吸收、代谢等相关的酶在mRNA, 蛋白表达等水平上的变化, 进一步阐释UC这一病理状态对FAG活性成分药代动力学影响的可能机制。

文章亮点

背景资料

金荞麦(fagopyrumcymosum, FAG)传统用于肺脓疡的治疗, 其活性成份具有抗炎、抗风湿、抗肿瘤的功效, 文献研究及课题组实验表明其对肠道炎症性疾病亦有

效, 但其机制尚不十分明确, 目前研究较多的是其活性成份对炎症免疫系统的抑制作用。

研发前沿

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)目前尚无特效治疗药物, 中西医结合治疗成为研究的热点, 实验研究发现中药FAG对炎症性肠道疾病有效, 而中药体内药效与其活性成份分布及组织吸收密切相关, 进一步探索传统中药的现代抗炎机制是亟待研究的重点。

相关报道

闫继平等研究表明, FAG中含有儿茶素、表儿茶素、槲皮素等有效抗炎成份, 牛晓玲等研究表明, FAG片可抑制脾虚湿热证腹泻型肠道疾病大鼠模型免疫炎症反应, 其机制与其抑制炎症因子水平以及肠道敏感性相关。

创新盘点

FAG具有抗炎、调节免疫的作用而应用于肺部感染性疾病已得到专家共识, 而FAG对于肠道炎症免疫相关疾病疗效机制的报导较少, 本研究从FAG在UC小鼠组织学分布角度研究其抗炎机理, 为阐明其药理机制提供了新的思路。

应用要点

UC的西药治疗主要是氨基水杨酸类和激素类, 其副作用多、易复发, 而新型生物制剂价格昂贵, 传统中药FAG具有调节炎症免疫、副作用少的优点, 提取其有效活性成份并研究其体内作用机制有望为新药开发提供基础。

名词解释

溃疡性结肠炎(UC): 结肠的一种非特异性炎症性疾病, 祖国传统医学中属于“久痢”、“泄泻”等范畴。临床表现为腹痛、腹泻、里急后重以及黏液脓血便等, 长期慢性发作者有演变为肿瘤的风险, 其发病机制与炎症免疫、饮食、环境等密切相关。

同行评价

本文采用LC-MS/MS技术对FAG提取物活性成分在硫酸葡聚糖诱导的UC小鼠血浆、结肠、空肠等的分布情况, 试验设计合理, 研究方法准确, 文章条理清晰, 论述详实准确, 论据充足, 科学结论可信。

同行评议者

郝微微, 主任医师, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 袁红霞, 研究员, 天津

中医药大学

4 参考文献

- 周洁云, 林静, 杜霞, 吴胜林, 王翠兰, 肖远莉, 李京萍, 王懿睿, 王霞, 李绍婷. 金荞麦的药理作用研究概况. 湖北中医药大学学报 2012; 14: 68-69
- 谷勇, 侯杰荣, 何颖, 税丕先. 金荞麦药用研究进展. 实用中医药杂志 2011; 27: 646-647
- Chan PK. Inhibition of tumor growth in vitro by the extract of fagopyrum cymosum (fago-c). *Life Sci* 2003; 72: 1851-1858 [PMID: 12586222 DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00013-4]
- 董六一, 汪春彦, 吴常青, 江勤, 张志芬. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织中TLR2/4, MyD88 mRNA和IkB- α 表达的影响. 中国中药杂志 2011; 36: 200-204
- 董六一, 汪春彦, 吴常青, 江勤, 张志芬. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织损伤的保护作用及其机制. 中药材 2012; 35: 603-607
- 陶志强, 高想, 唐艳芬, 孙建, 章匀, 尤菊松, 倪卫兵, 喻海忠. 金荞麦水剂对慢性阻塞性肺病患者血清细胞因子和肺功能的影响. 辽宁中医杂志 2008; 35: 332-333
- 李建华, 冯丕敏, 李婷, 沈建国, 李梦江. 金荞麦片与培菲康联合治疗慢性结肠炎的临床研究. 中华中医药学刊 2010; 28: 1343-1344
- Liu L, Cai X, Yan J, Luo Y, Shao M, Lu Y, Sun Z, Cao P. In Vivo and In Vitro Antinociceptive Effect of Fagopyrum cymosum (Trev.) Meisn Extracts: A Possible Action by Recovering Intestinal Barrier Dysfunction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 983801 [PMID: 23365604 DOI: 10.1155/2012/983801]
- 林洪生. 金荞麦抗肿瘤研究进展. 中西医结合学报 2004; 72-74
- Kim CD, Lee WK, No KO, Park SK, Lee MH, Lim SR, Roh SS. Anti-allergic action of buckwheat (Fagopyrum esculentum Moench) grain extract. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 129-136 [PMID: 12538043 DOI: 10.1016/S1567-5769(02)00261-8]
- 何显忠. 金荞麦的药理作用和临床应用. 时珍国医国药 2001; 316-317
- 吴和珍, 周洁云, 潘宏林. 金荞麦化学成分的研究. 中国医院药学杂志 2008; 28: 1829-1831
- 张京, 况隼, 刘力, 杨胜祥, 赵立春. 金荞麦块根化学成分的研究. 中草药 2016; 47: 722-725
- Shen L, Wang P, Guo J, Du G. Anti-arthritis activity of ethanol extract of Fagopyrum cymosum with adjuvant-induced arthritis in rats. *Pharm Biol* 2013; 51: 783-789 [PMID: 23675837 DOI: 10.3109/13880209.2013.766892]
- Shahid A, Ali R, Ali N, Hasan SK, Bernwal P, Afzal SM, Vafa A, Sultana S. Modulatory effects of catechin hydrate against genotoxicity, oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by benzo(a)pyrene in mice. *Food Chem Toxicol* 2016; 92: 64-74 [PMID: 27020533 DOI: 10.1016/j.fct.2016.03.021]
- Lee YJ, Kim KJ, Park KJ, Yoon BR, Lim JH, Lee OH. Buckwheat (Fagopyrum esculentum M.) sprout treated with methyl jasmonate (MeJA) improved anti-adipogenic activity associated with the oxidative stress system in 3T3-L1 adipocytes. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 1428-1442 [PMID: 23344050 DOI: 10.3390/ijms14011428]
- Liu LN, Yan J, Sun ZG. Effect of Fagopyrum cymosum (Trev.) Meisn alcohol extract on defecation and isolated colon of diarrhea-IBS rats and its mechanism. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2014; 34: 1469-1475 [PMID: 25632748]
- 刘丽娜, 孙志广, 石伟, 严晶, 曹婷婷. 金荞麦提取物抑制腹泻型肠易激综合征大鼠的肠运动功能. 中国临床研究 2012; 25: 1153-1155
- 刘丽娜, 孙志广, 张雪梅, 周梁, 田超, 陈利, 邵铭, 史会连, 郭海燕. 金荞麦提取物对IBS大鼠脊髓镇痛的干预机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1290-1295 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i15.1290]
- 刘丽娜, 严晶, 陆玮婷, 陈广梅, 陆茵, 孙志广. 金荞麦提取物改善肠易激综合征大鼠内脏痛觉过敏的效果及其机制. 华西药理学杂志 2016; 31: 135-138
- 刘丽娜, 周梁, 田超, 陈利, 郭海燕, 孙志广. 金荞麦总黄酮下调NR2B表达改善IBS大鼠痛觉过敏. 中国药理学通报 2012; 28: 1289-1293
- 刘丽娜, 严晶, 孙志广. 金荞麦提取物对D-IBS大鼠排便功能及离体结肠的作用和机制. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 1469-1475
- 闫继平. 金荞麦化学成分及HPLC指纹图谱研究. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006
- Olschl ger C, Regos I, Zeller FJ, Treutter D. Identification of galloylated propylarigonidins and procyanidins in buckwheat grain and quantification of rutin and flavanols from homostylous hybrids originating from *F. esculentum* x *F. homotropicum*. *Phytochemistry* 2008; 69: 1389-1397 [PMID: 18325550 DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.01.001]
- Danila AM, Kotani A, Hakamata H, Kusu F. Determination of rutin, catechin, epicatechin, and epicatechin gallate in buckwheat Fagopyrum esculentum Moench by micro-high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 1139-1143 [PMID: 17253718 DOI: 10.1021/jf062815i]
- Youn SH, Kwon JH, Yin J, Tam LT, Ahn HS, Myung SC, Lee MW. Anti-Inflammatory and Anti-Urolithiasis Effects of Polyphenolic Compounds from Quercus gilva Blume. *Molecules* 2017; 22: [PMID: 28678204 DOI: 10.3390/molecules22071121]
- 牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘. 金荞麦片对脾虚湿证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3543-3549 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i32.3543]
- 冯丕敏, 李建华, 罗宇鸿. 金荞麦粉灌肠对溃疡性结肠炎患者相关因子的影响及疗效研究. 中国初级卫生保健 2012; 26: 126-127
- Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 183-197 [PMID: 26269954 DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003]
- Zhou X, Cao L, Jiang C, Xie Y, Cheng X, Krausz KW, Qi Y, Sun L, Shah YM, Gonzalez FJ, Wang G, Hao H. PPAR α -UGT axis activation represses intestinal FXR-FGF15 feedback signalling and exacerbates experimental colitis. *Nat Commun* 2014; 5: 4573 [PMID: 25183423 DOI: 10.1038/ncomms5573]
- Huang Y, Hu N, Gao X, Yan Z, Li S, Jing W, Yan R. Alterations of testosterone metabolism in microsomes from rats with experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *Chem Biol Interact* 2015; 232: 38-48 [PMID: 25777935 DOI: 10.1016/j.cbi.2015.02.013]
- Li S, Sui Y, Xiao J, Wu Q, Hu B, Xie B, Sun Z. Absorption and urinary excretion of A-type procyanidin oligomers from Litchi chinensis pericarp in rats by selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *Food Chem* 2013; 138: 1536-1542 [PMID: 23411278 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.09.120]
- Prince PD, Fischerman L, Toblli JE, Fraga CG, Galleano M. LPS-induced renal inflammation is prevented by (-)-epicatechin in rats. *Redox Biol* 2017; 11: 342-349 [PMID: 28678204 DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.001]



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, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版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、补充或删节时, 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.

ENOSF1基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

王鑫, 新乡医学院研究生处 河南省新乡市 453003

谢甲贝, 李修岭, 韩双印, 河南省人民医院消化科 河南省郑州市 450003

吴刚, 河南省人民医院胃肠外科 河南省郑州市 450003

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81372405.

作者贡献分布: 本课题由韩双印、李修岭及王鑫共同设计; 标本收集由王鑫、谢甲贝及吴刚完成; 论文撰写由王鑫完成; 韩双印资助本研究并对论文校正。

通讯作者: 韩双印, 主任医师, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院消化科. hansy001@henu.edu.cn

收稿日期: 2017-09-28

修回日期: 2017-11-02

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Single nucleotide polymorphisms of ENOSF1 are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Xin Wang, Jia-Bei Xie, Gang Wu, Xiu-Ling Li, Shuang-Yin Han

Xin Wang, Graduate School, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, He'nan Province, China

Jia-Bei Xie, Xiu-Ling Li, Shuang-Yin Han, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Gang Wu, Department of Gastrointestinal Surgery, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372405.

Correspondence to: Shuang-Yin Han, Chief Physician, Department of Gastroenterology, He'nan Provincial People's Hospital, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China. hansy001@henu.edu.cn

Received: 2017-09-28

Revised: 2017-11-02

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the relationship between single nucleotide polymorphisms of enolase superfamily member 1 (ENOSF1) and capecitabine related toxic reactions.

METHODS

Peripheral venous blood was collected from 62 patients with colorectal cancer who were treated with capecitabine alone or combined with chemotherapy. Genomic DNA was extracted from the peripheral venous blood to genotype ENOSF1 single nucleotide polymorphisms rs2612091, IVS10-61C>T, IVS10-60G>A, and rs1059394 by sequencing. The toxic reactions of capecitabine were recorded, and their relationship with different genotypes was compared.

RESULTS

According to the level of toxic reactions, the patients were divided into two groups: patients with grade 0-1 toxicities and those with grade 2-4 toxicities. ENOSF1 genotypes were divided into a dominant model and a recessive model. In the dominant model, the risk of grade 2-4 hand-foot syndrome in patients with IVS10-60G>A GG genotype was significantly higher than that in patients with AG/AA genotype ($\chi^2 = 5.421$, $P =$

0.020, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641). In the recessive model, the risk of grade 2-4 diarrhea in patients with IVS10-61C>T TT genotype was significantly higher than that in patients with CC/CT genotype (Fisher's exact test: $P = 0.817$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788).

CONCLUSION

The IVS10-61C>T and IVS10-60G>A loci of *ENOSF1* gene are expected to be used as genetic markers to predict the therapeutic safety of capecitabine treatment.

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

Key Words: Capecitabine; *ENOSF1* gene; Gene polymorphism; Colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY. Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3133-3140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3133>

摘要

目的

评估烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)基因多态性与卡培他滨治疗安全性的关系, 探讨其预测价值。

方法

采集62例接受卡培他滨单药或联合治疗的结直肠癌患者外周静脉血, 提取基因组DNA, 检测*ENOSF1*基因单核苷酸多态位点rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A、rs1059394基因型; 并对62例患者在接受卡培他滨治疗中出现的不良反应进行记录, 比较不同基因型患者之间不良反应的差异。

结果

根据不良反应级别分为0-1级和2-4级两组, 基因型采用两种分类方式, 显性模型和隐性模型。显性模型中, IVS10-60G>A GG型发生2-4级手足综合征的风险明显高于AG/AA型, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.421$, $P = 0.020$, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641); 隐性模型中, IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, 差异有统计学意义(Fisher精确概率: $P = 0.039$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788)。

结论

*ENOSF1*基因IVS10-61C>T与IVS10-60G>A位点有望作为遗传标志物, 预测卡培他滨治疗的安全性。

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

关键词: 卡培他滨; *ENOSF1*; 基因多态性; 结直肠癌

核心提要: 烯醇酶超家族成员1基因多态性与卡培他滨治疗安全性的关系研究不多, 其IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未查阅到相关报道, 本研究表明与卡培他滨不良反应发生有相关性, 有望作为遗传学标志物, 预测卡培他滨治疗的安全性。

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印. *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3133-3140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3133>

0 引言

卡培他滨是一种口服的5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)前体药物, 作为一线化疗方案应用于结直肠癌^[1,2], 然而其不良反应是临床中普遍存在的问题, 导致治疗过程中药物减量, 甚至终止治疗^[3-6]。腹泻、手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)、骨髓抑制则是其最常见的剂量限制性不良反应^[7,8]。预测及抑制不良反应的发生, 是卡培他滨临床应用中亟待解决的问题。随着药物基因组学的深入研究^[9,10]表明, 大多药物不良反应的发生与个体基因变异相关, 如能确定与不良反应相关的基因变异, 预测其治疗安全性, 将为个体化用药方案提供有益的指导。研究^[11]表明, 卡培他滨主要在肝脏及肿瘤组织内代谢为5-Fu, 其主要通过影响胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TYMS)表达水平, 抑制细胞DNA合成及修复发挥抗肿瘤作用。烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)酶是卡培他滨代谢关键酶之一, 通过调节TYMS mRNA反转录过程及蛋白表达水平, 在卡培他滨代谢过程中发挥作用^[12]。*ENOSF1*存在多态性位点, 作用可能存在差异性。本课题研究单药或联合应用卡培他滨治疗的结直肠癌患者的不良反应与*ENOSF1*基因多态性之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2016-06/2017-06在河南省人民医院消化科和胃肠外科原发结直肠癌患者共62例, 所有患者均有可供病理组织学诊断的标本, 并经病理确诊, 无第二原发癌, 未发生转移, 并满足以下入组标准: (1)接受卡培他滨单药(每日2500 mg/m²)或者以卡培他滨为基础的联合方案化疗(每日2000 mg/m²), 连用2 wk, 停药1 wk为1个周期, 患者至少完成2周期的治疗, 在此化疗方案前未接受过化疗; (2)ECOG体力评分≤1分; (3)无重要器官功能严重受损, 血常规、肝肾功能及心电图均处于正常范围内。排除标准: (1)有以下合并症或并

表 1 引物序列表

SNP位点	引物(5'→3')
rs2612091	上游引物: CTAGTGGAGTAGGTGTGCCA
	下游引物: ATGTCATCAGGGGAGGTTGG
rs1059394	上游引物: TTTACCTCGGCATCCAGCC
	下游引物: GCCAGGGACAGATGGGTTAG

SNP: 单核苷酸多态位点.

表 2 人口学资料及临床病理特征

人口学资料及临床病理特征	<i>n</i> (%)
性别	
男	39 (62.90)
女	23 (37.10)
年龄(岁)	
<60	31 (50.00)
≥60	31 (50.00)
民族	
汉族	62 (100)
肿瘤原发部位	
结肠	27 (43.55)
直肠	35 (56.45)
肿瘤分期(TNM)	
I + II 期	40 (64.52)
III + IV 期	22 (35.48)
ECOG评分	
0 - 1分	62 (100)
化疗方法	
卡培他滨单药化疗	3 (4.84)
卡培他滨联合方案化疗	59 (95.16)
≥2级不良反应	
HFS	44 (70.97)
腹泻	14 (22.58)
中性粒细胞减少	25 (40.32)

HFS: 手足综合征.

发病: 感染急性期, 严重的心肝肾疾病及血液系统性疾病; (2)处于妊娠期或哺乳期. 研究取得所有患者的知情同意, 并取得我院伦理委员会同意.

1.2 方法

1.2.1 标本采集及DNA提取: 在每个化疗周期开始前, 用乙二胺四乙酸抗凝管采集结直肠癌患者外周静脉血 2 mL, 根据上海生工公司基因组DNA提取试剂盒说明书提取基因组DNA, -20 °C 储存.

1.2.2 设计及合成引物: 在美国国家生物技术信息中心提供的基因及单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphism, SNP)公共数据库中, 查询*ENOSF1*基因

全序列及2个SNP序列, 设计引物, 由上海生工公司合成引物(表1).

1.2.3 PCR反应: 配制50 μL反应体系: 1 μL(浓度50 ng/μL)模板DNA, 2 μL(浓度10 μmol/μL)上游引物, 2 μL(浓度10 μmol/μL)下游引物, 2xPCRMix(广州东盛科技有限公司)25 μL, 超纯水20 μL; 反应条件: 94 °C预变性3 min, 94 °C变性30 s, 57 °C退火30 s, 72 °C延伸1 min, 30个循环, 72 °C延伸5 min. 2%琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像分析系统检测聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)产物. 纯化PCR产物、测序, 测序结果用DNASTAR软件中的Seqman和SeqBuilder进行分析.

1.2.4 不良反应的记录及评价标准: 不良反应的评价是根据美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版, 在每次治疗前进行不良反应的记录, 连续住院期间随访或电话随访大于2个治疗周期.

统计学处理 SPSS19.0统计软件分析, 基因型组间率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 人口学资料及临床病理特征 本研究共入组62例结直肠癌患者, 人口学资料及临床病理特征如表2. 性别、年龄、肿瘤原发部位、肿瘤的分期以及化疗方案对不良反应的发生率无明显统计学差异($P > 0.05$).

2.2 Hardy-Weinberg遗传平衡检验 在分析rs2612091测序结果时, 其下游第166 bp、第167 bp存在多态性, 根据人类基因序列变异通用命名法^[13], 这两个位点分别命名为IVS10-61C>T、IVS10-60G>A, 因此本研究纳入*ENOSF1*基因4个SNP位点: rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A、rs1059394, 各基因型测序代表图如图1. 其中14例rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A位点因目的序列发生插入突变, 未能检测出基因型. 对*ENOSF1*基因的4个SNP点进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验, 结果如表3. *ENOSF1*基因SNP位点rs2612091($\chi^2 = 1.6261, P > 0.05$), IVS10-61C>T($\chi^2 = 0.0440, P > 0.05$), IVS10-60G>A($\chi^2 = 1.2325, P > 0.05$), rs1059394($\chi^2 = 2.5424, P > 0.05$), $P > 0.05$ 说明样本人群4个SNP点基因型符合Hardy-Weinberg遗传平衡.

2.3 显性模型及隐性模型与不良反应之间的关系 观察卡培他滨剂量限制性不良反应HFS、腹泻、中性粒细胞减少分别与各SNP之间的关系. 显性模型即为野生型/杂合突变型+纯合突变型; 隐性模型即为纯合突变型/野生型+杂合突变型. SNP显性模型与不良反应之间的关系如表4. IVS10-60G>A GG型发生2-4级HFS的风险明显高于AG/AA型, 差异有统计学意义(χ^2

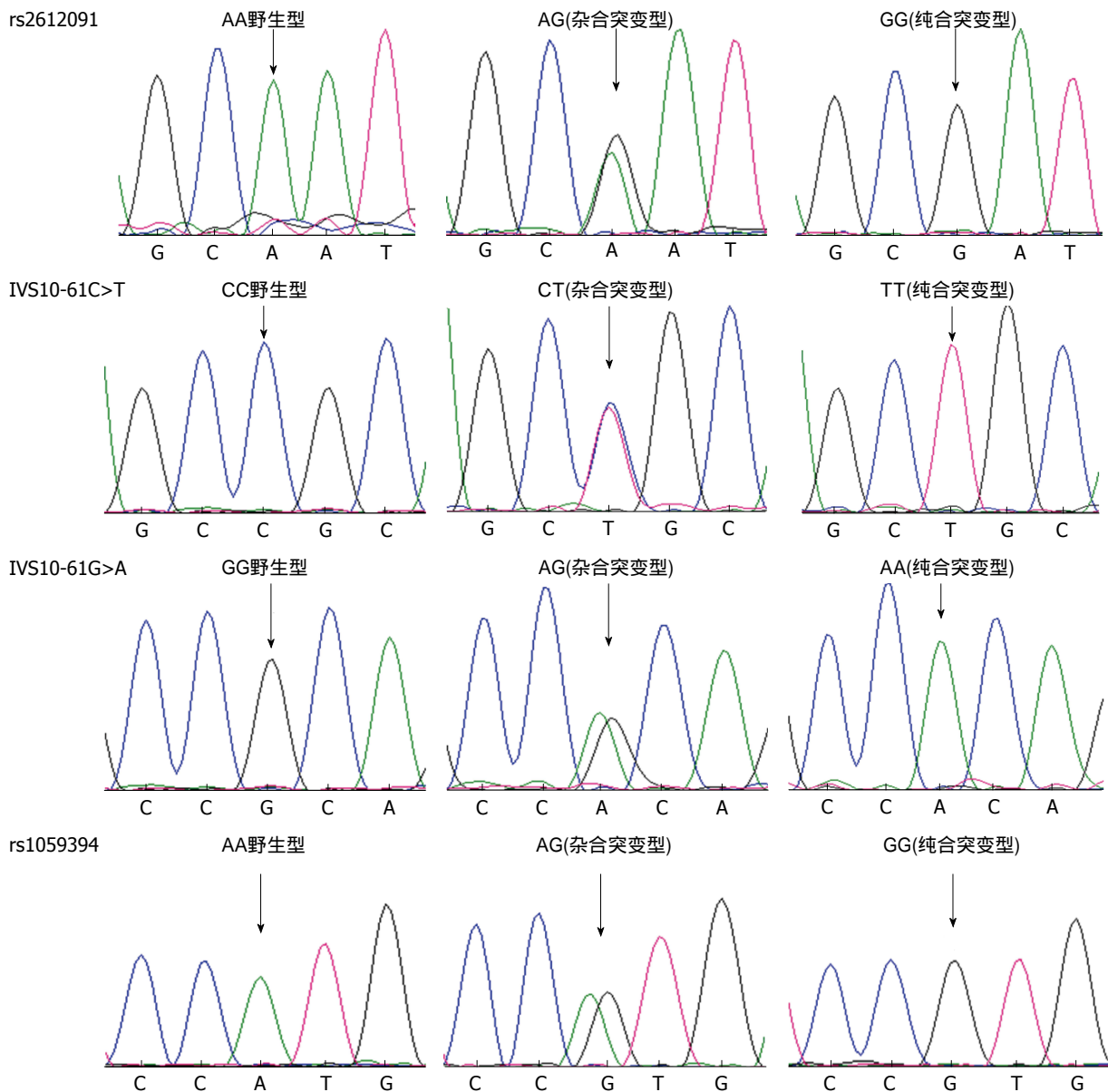


图 1 SNP各基因型测序代表图. SNP: 单核苷酸多态位点.

= 5.421, $P = 0.020$, OR = 4.364, 95%CI: 1.217-15.641), 而与2-4级腹泻及2-4级HFS的发生无明显相关性. 显性模型中, rs2612091、IVS10-61C>T、rs1059394各基因型与2-4级不良反应的发生均无明显相关性. SNP隐性模型与不良反应之间的关系如表4. IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, 差异统计学意义(Fisher精确概率: $P = 0.039$, OR = 0.108, 95%CI: 0.015-0.788), 与2-4级HFS及2-4级中性粒细胞减少无明显相关性; 隐性模型中, rs2612091、IVS10-60G>A、rs1059394各基因型与2-4级不良反应的发生均无明显相关性.

3 讨论

结直肠癌是我国发病率及死亡率均位居前5的肿瘤, 且

呈逐年递增趋势^[14,15]. 卡培他滨是结直肠癌化疗一线用5-Fu类抗肿瘤药物^[16], 口服后经小肠黏膜吸收, 在肝脏及肿瘤组织内经羧基酯酶、胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)代谢为5-Fu, 主要通过抑制TYMS活性, 阻断肿瘤细胞DNA合成及修复而发挥作用, 最终经双氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD)分解代谢^[17,18]. *ENOSF1*因其可调节TYMS mRNA反转录及蛋白表达水平而在卡培他滨代谢过程中起到关键作用^[12]. *ENOSF1*基因位于18p11.32, 有17个外显子, mRNA总长42345 bp, rs2612091、IVS10-61C>T、IVS10-60G>A位于第10内含子上, rs1059394位于第17外显子上.

近年来, 关于卡培他滨代谢酶与不良反应关系的研究^[19-25]较多, Caronia等^[19]对CDA预测卡培他滨相关

表 3 *ENOSF1*基因SNP点Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果

SNP点	实际频数	理论频数	最小等位基因频率(MAF)	HWE检验(P值)
rs2612091			G = 0.3542	>0.05
AA(野生型)	18	20.0188		
AG(杂合突变型)	26	21.9592		
GG(纯合突变型)	4	6.0220		
IVS10-61C>T			T = 0.3125	>0.05
CC(野生型)	23	22.6875		
CT(杂合突变型)	20	20.6250		
TT(纯合突变型)	5	4.6875		
IVS10-60G>A			A = 0.3021	>0.05
GG(野生型)	25	23.3808		
AG(杂合突变型)	17	20.2416		
AA(纯合突变型)	6	4.3776		
rs1059394			G = 0.3306	>0.05
AA(野生型)	25	27.7822		
AG(杂合突变型)	33	27.4412		
GG(纯合突变型)	4	6.7766		

SNP: 单核苷酸多态位点; *ENOSF1*: 烯醇酶超家族成员1.

严重的HFS的研究表明, 由于*CDA*基因rs3215400 C等位基因的缺失突变出现了一个转录调控因子E2F新的结合位点, 影响*CDA*基因表达, 可明显增加卡培他滨相关HFS的发生率; *DPYD*基因作为卡培他滨代谢关键酶之一, 近些年的研究尤其多, *DPYD*酶的缺失或活性降低^[24,25], 可明显增加氟尿嘧啶相关不良反应的发生. Deenen等^[20]的研究表明, *DPYD*基因IVS14+1 G>A、2846 A>T的突变可导致*DPYD*活性降低, 5-Fu代谢减慢引起体内蓄积, 从而增加卡培他滨相关严重不良反应的发生率; 关于*DPYD*基因与5-Fu相关不良反应关系的荟萃分析^[26]表明, 除了*DPYD*基因*DPYD**2A和2846 A>T与氟尿嘧啶相关不良反应有关, *DPYD*多态位点1679 T>G、1236 G>A也与氟尿嘧啶相关胃肠道毒性以及血液系统毒性相关, 但与氟尿嘧啶相关HFS发生无关. Pellicer等^[27]对与卡培他滨严重不良反应相关的多个新多态位点的研究表明, *CDA* rs2072671与卡培他滨全部的不良反应均相关, *ENOSF1*/*TYMS* rs699517与恶习、呕吐、厌食症、乏力相关, 而*ENOSF1* rs3744962、rs2612086、rs1059384则与卡培他滨不良反应无明显相关性.

对*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨治疗不良反应发生之间的关系的其他研究中, Rosmarin等^[11]关于结直肠癌患者卡培他滨相关毒性候选基因的研究表明, *ENOSF1* rs2612091 GG型可明显减少*ENOSF1*在脂肪及淋巴细胞中的表达, 其3-4级HFS发生率显著增加; 一个对西班牙结直肠癌人群关于*CDA*和*ABCB1*

基因多态位点可预测卡培他滨相关毒性的研究^[28]提出, *ENOSF1* rs2612091纯合突变型GG型明显地提高2-4级HFS发生率, 此结果与我们研究结果不符, 此研究的隐性模型中, *ENOSF1* rs2612091纯合突变型GG型与2-4级HFS发生率并无明显相关性; Shen等^[29]关于*TYMS*基因多态性位点预测胃癌易感性及生存率的研究表明: *ENOSF1* rs1059394纯合突变TT型较CC型/CT型胃癌的患病率显著增加, 并且生存率显著降低, 未对治疗不良反应做出评价. 本研究中提及的*ENOSF1*基因rs2612091及rs1059394位点预测卡培他滨相关毒性的结果与既往研究结果不相符, 考虑与多种原因相关, 首先是化疗方案不同, 本研究是卡培他滨单药口服或联合奥沙利铂, 既往研究^[11,27,28]是卡培他滨联合贝伐单抗、伊立替康等, 不同化疗方案, 不良反应存在差异; 其次是研究对象不同, 本研究人群为汉族人, 而既往研究^[11,27,28]以高加索人及西班牙人为主, 不同人种基因多态性可能存在有差异; 再者, *CDA*、*DPYD*基因对卡培他滨不良反应有影响^[19,20], 因此可能造成部分研究结论受到影响; 最后, 本研究样本量不足, 得到的阴性结果也可能与检验效率低下相关.

*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未查阅到相关报道, 并且其不良反应发生率有显著统计学差异, 即IVS10-61C>T TT型发生2-4级腹泻的风险明显高于CT/CC型, IVS10-60G>A GG型发生2-4级HFS的风险明显高于AG/AA型, 考虑*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点突变导致*ENOSF1*

表 4 SNP显性、隐性模型与不良反应之间的关系

不良反应SNP	HFS		腹泻		中性粒细胞减少	
	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
显性模型						
rs2612091	0.311	0.536 (0.159 - 1.804)	0.215	2.500 (0.573 - 10.914)	0.762	0.832 (0.253 - 2.739)
IVS10 - 61C>T	0.085	0.344 (0.101 - 1.178)	0.817	0.842 (0.196 - 3.615)	0.130	0.404 (0.123 - 1.321)
IVS10 - 60G>A	0.020	4.364 (1.217 - 15.641)	0.331	2.105 (0.460 - 9.640)	0.353	1.731 (0.541 - 5.536)
rs1059394	0.672	0.787 (0.259 - 2.389)	0.402	1.667 (0.502 - 5.531)	0.373	0.618 (0.213 - 1.787)
隐性模型						
rs2612091	1.000	0.583 (0.056 - 6.086)	1.000	1.257 (1.082 - 1.460)	1.000	0.692 (0.089 - 5.378)
IVS10 - 61C>T	0.643	0.422 (0.043 - 4.112)	0.039	0.108 (0.015 - 0.788)	0.385	3.167 (0.326 - 30.727)
IVS10 - 60G>A	0.167	4.462 (0.724 - 27.511)	1.000	1.176 (0.120 - 11.513)	1.000	1.500 (0.247 - 9.111)
rs1059394	1.000	0.804 (0.078 - 8.285)	0.566	1.318 (1.140 - 1.524)	0.637	0.611 (0.080 - 4.655)

SNP: 单核苷酸多态位点; HFS: 手足综合征.

在组织中表达异常, 进而改变了*TYMS*基因反转录以及蛋白表达水平, 最终影响肿瘤细胞DNA的合成、修复等功能^[30], 具体作用机制尚需实验证实. IVS10-61C>T以及IVS10-60G>A位点有望作为预测卡培他滨治疗安全性的遗传学标志物. *ENOSF1*基因多态位点IVS10-61C>T以及IVS10-60G>A的提出及现有的阳性结果, 为以后对*ENOSF1*基因的研究提供了一个新的方向.

本研究尚且存在不足, 样本量小, 且尚未对生存期以及总缓解率作出总结分析, 需继续随访以提高本研究总体质量, 并需要在机制及功能层面进一步验证*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨代谢的关系. 本研究为卡培他滨治疗的安全性、个体化治疗方案的实施提供了研究基础.

文章亮点

背景资料

卡培他滨是结直肠癌一线化疗方案药物, 其不良反应是临床亟待解决的问题, 而药物不良反应的发生与个体基因变异相关, 烯醇酶超家族成员1(enolase superfamily member1, *ENOSF1*)酶是卡培他滨代谢关键酶之一, *ENOSF1*基因存在多态性, 本研究初步探讨*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨不良反应之间的关系.

研发前沿

在肿瘤化疗中, 患者不良反应差异明显, 通过检测患者基因多态性位点预测治疗安全性、制定个体化用药方案, 是目前研究热点之一. 卡培他滨广泛应用于临床, 个体差异显著, 成为亟待研究的对象.

相关报道

Rosmarin等研究表明, *ENOSF1* rs2612091 GG型可明显减少*ENOSF1*在脂肪及淋巴细胞中的表达, 其3-4级手足综合征发生率显著增加. 临床数据的分析结果, 需要基础实验在机制层面进一步验证.

创新盘点

本研究中*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点尚未见到相关报道, 其不良反应发生率有显著统计学差异, 为*ENOSF1*基因的研究提供了一个新的方向, 具有明显的创新性.

应用要点

通过阐明*ENOSF1*基因IVS10-61C>T及IVS10-60G>A位点多态性与不良反应的关系, 制定个体化用药方案, 提高卡培他滨治疗安全性.

名词解释

药物基因组学: 研究基因变异所致的不同疾病对药物的不同反应, 并在此基础上研制出新药或新的用药方法, 这一新概念被称为药物基因组学.

同行评价

本文有较好的创新性, 对*ENOSF1*基因多态性与卡培他滨临床治疗的反应性和安全性进行了有益的探索, 为卡培他滨的临床应用提供了研究基础和依据.

同行评议者

冯继红, 副教授, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 宋

武, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科;
张录顺, 副教授, 成都医学院病理教研室

4 参考文献

- Dooley M, Goa KL. Capecitabine. *Drugs* 1999; 58: 69-76; discussion 77-78 [PMID: 10439930 DOI: 10.2165/00003495-199958010-00006]
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704 [PMID: 15987918 DOI: 10.1056/NEJMoa043116]
- Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci* 2012; 9: 33-39 [PMID: 22211087 DOI: 10.7150/ijms.9.33]
- Saif MW, Katirtzoglu NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 447-464 [PMID: 18418212 DOI: 10.1097/CAD.0b013e3282f945aa]
- Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4553-4560 [PMID: 16002847 DOI: 10.1200/JCO.2005.17.749]
- Wheeler HE, González-Neira A, Pita G, de la Torre-Montero JC, Alonso R, Lopez-Fernandez LA, Alba E, Martín M, Dolan ME. Identification of genetic variants associated with capecitabine-induced hand-foot syndrome through integration of patient and cell line genomic analyses. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 231-237 [PMID: 24595012 DOI: 10.1097/FPC.0000000000000037]
- Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 238-246 [PMID: 17350337 DOI: 10.1016/j.ejon.2006.10.004]
- Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 225-234 [PMID: 11702367 DOI: 00128 071-200001040-00004]
- Jennings BA, Kwok CS, Willis G, Matthews V, Wawruch P, Loke YK. Functional polymorphisms of folate metabolism and response to chemotherapy for colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 290-304 [PMID: 22388795 DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351875d]
- 王立峰, 钱晓萍, 刘宝瑞. 药物遗传学和药物基因组学在肿瘤治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 318-323 [DOI: 10.11569/wcjd.v14.i3.318]
- Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, Domingo E, Jones A, Howarth K, Freeman-Mills L, Johnstone E, Wang H, Love S, Scudder C, Julier P, Fernández-Rozadilla C, Ruiz-Ponte C, Carracedo A, Castellvi-Bel S, Castells A, Gonzalez-Neira A, Taylor J, Kerr R, Kerr D, Tomlinson I. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for *ENOSF1* rather than *TYMS*. *Gut* 2015; 64: 111-120 [PMID: 24647007 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306571]
- Dolnick BJ, Angelino NJ, Dolnick R, Sufrin JR. A novel function for the rTS gene. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 364-369 [PMID: 14508106 DOI: 10.4161/cbt.2.4.424]
- den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet* 2001; 109: 121-124 [PMID: 11479744 DOI: 10.1007/s004390100505]
- 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]
- Dai Z, Zheng RS, Zou XN, Zhang SW, Zeng HM, Li N, Chen WQ. [Analysis and prediction of colorectal cancer incidence trend in China]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2012; 46: 598-603 [PMID: 22943913 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.005]
- Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Burger U, Garin A, Graeven U, McKendric J, Maroun J, Marshall J, Osterwalder B, Pérez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schilsky RL; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566-575 [PMID: 12056707]
- Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 237-242 [PMID: 20601926 DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833c6107]
- Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 9-22 [PMID: 27569869 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.08.001]
- Caronia D, Martín M, Sastre J, de la Torre J, García-Sáenz JA, Alonso MR, Moreno LT, Pita G, Díaz-Rubio E, Benítez J, González-Neira A. A polymorphism in the cytidine deaminase promoter predicts severe capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2006-2013 [PMID: 21325291]
- Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, Doodeman VD, de Boer A, Vincent A, Guchelaar HJ, Smits PH, Beijnen JH, Punt CJ, Schellens JH, Cats A. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3455-3468 [PMID: 21498394]
- Hamzic S, Kummer D, Milesi S, Mueller D, Joerger M, Aebi S, Amstutz U, Largiader CR. Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 796-804 [PMID: 28139840 DOI: 10.1002/cpt.641]
- Afzal S, Jensen SA, Vainer B, Vogel U, Matsen JP, Sørensen JB, Andersen PK, Poulsen HE. MTHFR polymorphisms and 5-FU-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1660-1666 [PMID: 19465420 DOI: 10.1093/annonc/mdp046]
- Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodríguez J, García-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 325-328 [PMID: 17203168 DOI: 10.3892/or.17.2.325]
- Thomas F, Hennebelle I, Delmas C, Lochon I, Dhelens C, Garnier Tixidre C, Bonadona A, Penel N, Goncalves A, Delord JP, Toulas C, Chatelut E. Genotyping of a family with a novel deleterious DPYD mutation supports the pretherapeutic screening of DPD deficiency with dihydrouracil/uracil ratio. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99:

- 235-242 [PMID: 26265035 DOI: 10.1002/cpt.210]
- 25 Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 931-944 [PMID: 19530960 DOI: 10.2217/pgs.09.28]
- 26 Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, Largiadèr CR, Jennings BA, Marinaki AM, Sanderson JD, Kleibl Z, Kleiblova P, Schwab M, Zanger UM, Palles C, Tomlinson I, Gross E, van Kuilenburg AB, Punt CJ, Koopman M, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1639-1650 [PMID: 26603945 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7]
- 27 Pellicer M, García-González X, García MI, Robles L, Grávalos C, García-Alfonso P, Pachón V, Longo F, Martínez V, Blanco C, Iglesias I, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Identification of new SNPs associated with severe toxicity to capecitabine. *Pharmacol Res* 2017; 120: 133-137 [PMID: 28347776 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.021]
- 28 García-González X, Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, González-Haba E, Marta P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 6422-6430 [PMID: 25691056 DOI: 10.18632/oncotarget.3289]
- 29 Shen R, Liu H, Wen J, Liu Z, Wang LE, Wang Q, Tan D, Ajani JA, Wei Q. Genetic polymorphisms in the microRNA binding-sites of the thymidylate synthase gene predict risk and survival in gastric cancer. *Mol Carcinog* 2015; 54: 880-888 [PMID: 24756984 DOI: 10.1002/mc.22160]
- 30 Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, Greene EA, Farin FM, Potter JD. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1381-1385 [PMID: 11142426]

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》参考文献要求

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

mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

彭敏, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

彭敏, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81373465.

作者贡献分布: 本综述由彭敏进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审核.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科. yxf9988@126.com
电话: 0734-8358043

收稿日期: 2017-09-26

修回日期: 2017-11-07

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Min Peng, Xue-Feng Yang

Min Peng, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-09-26

Revised: 2017-11-07

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

The activation of hepatic stellate cells (HSCs) is generally considered to be the central link in the

formation of hepatic fibrosis. Various factors can regulate the function of HSCs through multiple signaling pathways, of which the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is especially important. Elucidating the relationship between the mTOR signaling pathway and the proliferation, apoptosis, autophagy, and senescence of HSCs can provide new therapeutic targets and methods for the clinical treatment of hepatic fibrosis. This paper discusses the relationship between the mTOR signaling pathway and the function of HSCs.

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

Key Words: Mammalian target of rapamycin; Hepatic stellate cell; Hepatic fibrosis

Peng M, Yang XF. Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3141-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3141.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3141>

摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节. 各种因素可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路. 因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs增殖、凋亡、自噬、衰老的关系, 可为临床上肝纤维化的治疗提供新的靶点及方法. 本文就mTOR信号通路与HSCs功能关系的研究进展作一综述.

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

关键词: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 肝星状细胞; 肝纤维化

核心提要: 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节。各种因素可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路, 本文就mTOR信号通路与HSCs功能关系的研究进展作一综述。

彭敏, 阳学风. mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3141-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3141.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3141>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节^[1], 在肝纤维化的演变过程中扮演着重要角色。有研究表明, 各种慢性刺激可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是重要的一条通路。因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs增殖、凋亡、自噬、衰老的关系, 可为临床上治疗肝纤维化提供新的药物靶点。

1 mTOR信号通路概述

mTOR作为一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶, 是磷脂酰肌醇-3-激酶-相关蛋白激酶(PIKK)家族的成员, 位于磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路的下游, 可受多种因素影响, 如生长因子、营养物质、能量状态、氧化应激等^[2], 磷酸化其下游的靶蛋白, 调控基因转录和蛋白表达, 进而影响细胞生理活动^[3]。mTOR分为两种不同的复合物形式: 对雷帕霉素敏感的mTORC1包括mTOR、Raptor(regulatory-associated protein of mTOR)、mLST8(mammalian lethal with sec-13 protein 8)、PRAS40(proline-rich Akt substrate of 40 kDa)和DEPTOR(DEP domain-containing mTOR-interacting protein); 和不敏感的mTORC2包括mTOR、Rictor(rapamycin insensitive companion of mTOR)、mSIN1(mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1)、Pitor(protein observed with RICTOR)、mLST8和DEPTOR^[4]。前者主要调节细胞生长、增殖、凋亡、自噬、衰老和能量代谢, 后者主要与细胞骨架重组和细胞存活有关^[5]。故本文主要探讨的mTORC1对HSCs功能活动的影响。

1.1 mTOR上游信号通路 mTOR汇聚了来自生长因子如胰岛素及胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、有丝分裂原、氨基酸、葡萄糖、氧化应激等信号刺激, 其信号通路较复杂, 大致分为PI3K/Akt依赖性和非依赖性两大途径。

1.1.1 PI3K/Akt依赖途径: 正常情况下, 细胞外的生长因子如胰岛素及IGF-1可通过跨膜的胰岛素受体酪氨酸激酶激活PI3K, 被激活的PI3K把磷脂酰肌醇2磷酸转化为磷脂酰肌醇3磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3), 并在磷脂酰肌醇脂依赖性蛋白激酶1的作用下磷酸化Akt使其被激活。活化的Akt使结节性硬化物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)磷酸化, 从TSC1/TSC2复合物解聚出来, 使被TSC1/TSC2复合物抑制的Rheb(ras homolog enriched in brain)活性增强, 上调mTOR的活性。抑癌基因PTEN(具有磷酸酶活性的张力蛋白同源基因)可以逆转PI3K所催化的反应, 使PIP3去磷酸化, 介导PI3K/Akt途径的负向调控作用^[6]。

1.1.2 PI3K/Akt非依赖性途径: 营养物质、能量状态、氧化应激等对mTOR的调节则主要通过PI3K/Akt非依赖性途径。缺氧会影响线粒体呼吸链, 降低对葡萄糖的利用, 继而使胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少, AMP/ATP比值升高, 使AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活, 激活TSC1/TSC2复合物活性, 抑制其下游的Rheb, 进而抑制mTOR活性。AMPK也可直接作用于mTOR抑制其活性^[7]。有研究^[8]指出, 转化生长因子 β 激活激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)及受细胞质内Ca²⁺浓度升高调节的钙调素依赖性蛋白激酶激酶 β 也能激活AMPK, 进而序贯抑制mTOR活性。

细胞内氨基酸(如亮氨酸)浓度升高可激活Ras/丝裂原蛋白激酶的激酶/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路, ERK被激活后可通过抑制TSC1/TSC2复合物从而上调mTOR的活性^[9], Ras也可以直接作用于mTOR中的raptor结构域, 使其被磷酸化, 从而活化mTOR的功能^[10], 亮氨酸浓度降低则会抑制mTOR活性^[11]。氨基酸也能使mTOR转移至溶酶体并使其活化^[12], 这种激活作用依赖于RagGTP酶, Ragulator复合体和v-ATP酶(vacuolar H⁺-ATPase)^[13]。但不同氨基酸对mTOR的调控有差别, 亮氨酸通过活化RagGTP酶而上调mTOR, 但谷氨酰胺对mTOR的激活并不需要调节因子, 但需要v-ATP酶和Arf1 GTP酶起作用^[14]。

1.2 mTOR下游信号通路 mTOR能磷酸化其下游的靶蛋白包括核糖体S6蛋白激酶(ribosomal protein S6 kinase, S6K, p70S6K)和真核启动因子4E结合蛋白

1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4EBP1), 他们可以调节下游蛋白质的翻译. mTOR磷酸化S6K及其激酶, 参与多种底物mRNA的成熟和蛋白翻译^[15]. 与S6K不同, 4EBP1可与真核细胞翻译启动因子-4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)相结合而抑制蛋白的翻译. 当mTOR磷酸化4EBP1后, 4EBP1从eIF4E中解离出来, 促进下游多种蛋白质的合成, 解除了对蛋白翻译的抑制作用, 从而促进更多细胞从G1期向S期的转变, 加快了细胞周期的进程^[2,16].

除p70S6K和4E-BP1外, mTOR还可以作用于一些其他底物, 如mTOR可直接下调自噬作用相关激酶复合物ULK1/Atg13/FIP200的活性, 来负性调节自噬, 控制生长; mTOR可促使SREBP1/2从内质网向细胞核转移, 提高PPAR γ 表达及活性, 进一步调控与脂质代谢相关基因表达^[17]; 生长因子受体结合蛋白10是胰岛素信号通路的负调控因子^[18], 其胰岛素诱导的磷酸化级联反应也是mTOR依赖性的. 除此之外, mTOR还可以调节过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子-1 α 的活性及线粒体的功能^[19].

2 mTOR信号通路与HSCs功能关系

通常肝脏受到损伤后会进行再生和自我修复, 当肝脏损伤和炎症长时间持续进展时, 肝脏不能正常再生并导致肝纤维化. 肝纤维化是各种慢性肝病进一步发展成为肝硬化所共有的病理改变和必经途径. HSCs是一种来源于肝脏的间质细胞, 主要位于肝内窦周Disse腔隙, 形态不规则, 占肝内细胞总数的5%-15%, 具有合成、分泌细胞外基质及产生胶原酶的功能^[20], 在正常情况下的HSCs处于静止状态, 胞内富含维生素A和甘油三酯的脂滴, 在各种致病因素(包括炎症、肿瘤、氧化应激、毒物等)刺激下, HSCs增殖活化, 脂滴减少甚至消失, 其表型转化为肌纤维母细胞, 表达其活化标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)并导致以I型胶原为主的大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[21]. HSCs的活化被普遍认为是形成肝纤维化的中心环节^[22]. Hernández-Gea等^[23]发现细胞外基质的集聚导致疤痕组织进行性取代肝实质, 是肝纤维化形成的细胞学基础. 在各种因素作用下, 肝细胞、库普弗细胞(kupffer cell, KC)、内皮细胞以及星状细胞自身可产生多种细胞因子和活化产物等, 通过各种信号通路来调节HSCs的功能, 其中PI3K/Akt/mTOR是重要的一条通路. 故对mTOR信号通路与HSCs功能的研究,

可为临床上肝纤维化的治疗提供新的靶点及方法.

2.1 mTOR信号通路与HSCs增殖的关系 Lee等^[22]研究表明HSCs的增殖活化在肝纤维化的发生发展中起着至关重要的作用. 因此, 研究HSCs增殖的机制对了解肝纤维化的形成具有重要意义.

近年来许多研究表明, PI3K/Akt通路在HSCs增殖、凋亡中扮演重要角色. 激活PI3K可以活化下游激酶Akt, 促进HSCs增殖、抑制HSCs凋亡. Xiao等^[24]的研究数据揭示, 在HSCs增殖过程中PI3K/Akt信号通路占主导作用, GATA结合蛋白2伴侣蛋白(friend of GATA-2, FOG2)抑制PI3K/Akt活化, 而miRNA-200b(miR-200b)可引起FOG2的下调进而使Akt磷酸化从而活化PI3K/Akt信号通路, 增加基质金属蛋白酶2的表达, 显著促进人HSCs的增殖和迁移, 认为miR-200b可能是HSCs活化和肝纤维化进展的标志. 雷帕霉素处理HSCs可抑制p70S6K磷酸化, 并抑制I型胶原、DNA合成以及干扰细胞周期进程^[25]. Lee等^[26]研究表明在体外实验中和CCL4诱导的肝纤维化模型中激活PI3K对HSCs的增殖发挥了重要作用. 李波等^[27]通过将华支睾吸虫囊蚴经口灌胃感染C3H/HeN小鼠, 结果表明 α -SMA、转化生长因子- β 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1)、p-PI3K、p-Akt和p-mTOR蛋白表达水平升高, 提示PI3K/Akt/mTOR信号通路可能参与肝纤维化的发生发生. Sancho-Bru等^[28]将HSCs与Huh7细胞共培养, 发现Huh7细胞主要通过活化PI3K/Akt通路从而促进HSCs的增殖. 利用Ad-SMAdnPI3K转染HSCs, 培养72 h后发现细胞数量减少; 进一步研究^[29]表明Ad-SMAdnPI3K转染的HSCs与对照组比较, 细胞周期蛋白D1表达明显降低. 雷帕霉素是PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂, 抑制其激酶活性, 阻断其细胞通路, 抑制细胞分化和增殖^[30]. KC为肝内的巨噬细胞, 雷帕霉素阻断KC的PI3K/AKT/mTOR信号通路, 减少细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、TGF- β 1等释放, 抑制HSCs增殖活化^[31]. 由此可见, mTOR信号通路对促进HSCs增殖发挥了重要作用.

2.2 mTOR信号通路与HSCs凋亡的关系 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程, 是机体清除衰老、损伤、畸变细胞的重要方式, 是由Kerr等^[32]于1972年根据细胞形态学改变提出来的. 活化HSCs数量的增多是肝纤维化形成的中心环节, 凋亡则导致其数量减少. 因此, 通过诱导HSCs凋亡, 可减少活化HSCs的数量、抑制其分泌ECM或促进ECM降解, 可以达到缓解甚至逆转肝纤维化的目的^[33].

Su等^[34]用不同浓度的维生素C(vitamin C, VC)处理体外HSCs, 发现VC处理的HSCs凋亡增加, 随着VC浓度增加, 检测到细胞内c-myc、cyclin D1、mTOR mRNA下降幅度增大, 证明VC通过同时抑制c-myc/cyclin D1和mTOR通路促进HSCs凋亡。Wu等^[35]指出肝纤维化的发展与活化HSCs中p-PI3K、p-Akt、p-mTOR和p-S6K的水平增加相关, 并通过后续实验发现葫芦素E通过激活AMPK、抑制mTOR信号通路诱导了活化HSCs凋亡, 缓解了硫代乙酰胺诱导的肝纤维化。Peng等^[36]通过用丹参素作用于四氯化碳处理的小鼠后检测发现, 裂解半胱天冬酶3水平、TUNEL阳性HSCs数量明显增加, 活化HSCs的凋亡也显著增加, Akt、mTOR、p70S6K的磷酸化明显被抑制。有利的证明了丹参素通过抑制mTOR通路促进HSCs凋亡。Hao等^[37]用索拉非尼处理体外HSCs 24 h, 发现经索拉非尼处理的HSCs自噬及凋亡均增加, 并检测到p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K水平下降, 证明索拉非尼通过抑制Akt/mTOR/p70S6K信号通路, 诱导了HSCs自噬性细胞死亡及凋亡。综合相关研究结果证明, 通过抑制mTOR信号通路促进HSCs凋亡有利于缓解肝纤维化。

2.3 mTOR信号通路与HSCs自噬的关系 自噬(autophagy)是降解细胞内受损、老化的细胞器及错误折叠的大分子蛋白的一种细胞代谢过程。与细胞的增殖、凋亡、衰老一样, 都在生物的生长发育过程中发挥重要的作用^[38]。自噬被称为II型程序性细胞死亡, 全过程均在同一细胞内完成, 是真核细胞蛋白降解的重要途径。细胞自噬的形成主要由特异的双层膜或多层膜结构包裹部分胞质和所需降解的细胞器及错误折叠的蛋白等形成自噬小体(autophagosome), 自噬小体再与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autophagolysosome), 在溶酶体酸性蛋白酶的作用下进一步降解自噬体内内容物^[39], 其降解产物氨基酸、游离脂肪酸等可被重复利用, 从而实现细胞器更新和内环境稳态。根据将细胞内底物运送至溶酶体腔的方式差异, 自噬可分为3种主要形式: 大自噬(macroautophagy)、分子伴侣介导的自噬和小自噬(microautophagy), 近期的研究又发现了一些细胞器特异性的自噬现象, 如线粒体自噬(mitophagy)、聚集体自噬(aggrephagy)等^[40], 由于小自噬和分子伴侣介导的自噬过程与机制尚不完全明确, 故本文就大自噬进行探究。

在HSCs、且可能在其他发生纤维化的细胞中, 由自噬降解脂滴所提供的能量对推动细胞活化的代谢途径起着关键作用^[41]。HSCs的活化与自噬相关。抑制HSCs自噬导致了脂滴积聚并伴随总ATP水平的下降。

用etomoxir抑制脂肪酸氧化可以阻断HSCs活化, 这与抑制自噬的方式相似^[42]。Thoen等^[43]研究发现HSCs活化过程伴随着自噬被激活, 若下调自噬水平将显著抑制其活化, 下调HSCs的自噬水平可能减弱肝纤维化。Miyamae等^[44]研究发现粉防己碱通过抑制HSCs自噬导致胞内脂滴的积累。Hernández-Gea等^[23]研究证实HSCs内脂自噬是通过分解甘油三酯得到非酯化脂肪酸, 而该产物可进入线粒体, 以 β 氧化的方式生成ATP, 维持细胞内能量平衡并对HSCs活化输送能量。

研究发现PI3K/Akt/mTOR信号通路在自噬中发挥关键的调节作用。mTOR作为自噬启动阶段的关键调节因子, 抑制自噬的发生, 是自噬的负调控分子。其中mTORC1是自噬过程的主要调节因子。王冰莹等^[45]研究发现使用TGF- β 1诱导LX-2细胞48、72 h得出结论: TGF- β 1刺激时间越长, HSCs活化的程度及自噬水平就越高, 而mTOR分子及其下游通路分子活性被抑制程度越高。Jin等^[46]指出, 氧化应激状态下通过钙依赖性的AMPK-mTOR和PKC θ 通路诱导的自噬可引起HSCs的活化。

另外一些研究表明, 抑制mTOR信号通路可明显减轻肝纤维化。Lee等^[47]证明天然化合物可以通过抑制mTOR依赖性信号通路诱导自噬减轻肝纤维化。Yang等^[48]研究指出咖啡酸苯乙酯可能是通过抑制Akt/mTOR信号通路诱导的HSCs自噬减轻肝纤维化。Hao等^[37]研究证明索拉非尼通过抑制Akt/mTOR/p70S6K信号通路, 诱导了HSCs自噬性细胞死亡及凋亡。下调mTOR信号通路从而促进自噬, 可以促进HSCs活化, 亦可使HSCs发生自噬性细胞死亡, 可能与HSCs不同状态及不同的药物作用等因素相关, 这需要进一步深入研究。

2.4 mTOR信号通路与HSCs衰老的关系 细胞衰老是指细胞出现不可逆转的生长停滞。衰老细胞主要有以下4个特征: (1)细胞被永久地停滞在细胞周期G0或G1期, 但仍然具有代谢活性^[49]; (2)细胞的一些结构与功能发生改变; (3)衰老的细胞不易发生凋亡; (4)与细胞衰老有关的分泌功能被改变。与静止期细胞不同的是, 衰老细胞的生长停滞是永久的, 收到特定的生理刺激也不能进行细胞增殖。因此, 衰老使细胞处于一种相对稳定的状态。

Krizhanovsky等^[50]研究发现, 细胞衰老重要标志物细胞衰老相关 β -半乳糖苷酶表达区域, α -SMA的表达下降, ECM沉积明显下降; 而在被敲除细胞衰老基因p53的实验性肝纤维化小鼠中, HSCs的衰老被阻

滞, 肝纤维化水平明显升高; 活化HSCs的增殖通路(如AKT通路)的激活触发了细胞衰老的开始. 潘静^[51]通过使用日本血吸虫可溶性虫卵抗原(soluble egg antigens, SEA)作用于体外培养的HSCs(LX-2细胞)检测SEA对LX-2细胞衰老的影响, 得出结论: SEA能诱导LX-2细胞衰老, SEA可能通过促进HSCs衰老从而抗肝纤维化. 减少活化的HSCs数目以及抑制其活性是逆转肝纤维化的重要途径. 他通过诱导活化HSCs衰老、促进活化HSCs凋亡^[52]等方式实现.

目前, 许多调节性蛋白可以诱导细胞衰老, 其中肿瘤抑制通路p53通路以及Rb通路在诱导细胞衰老过程中起着非常重要的作用, 且大部分细胞衰老都是由这两个通路介导的. 近年来, mTOR及其相关信号通路在调控衰老中的作用逐渐被了解. 多种生物模型研究表明, 通过基因敲除、雷帕霉素处理或饮食限制等方法来抑制mTOR通路, 可延缓衰老、延长寿命^[53]. 研究^[54]发现, 敲除PTEN基因激活PI3K/Akt以及mTOR信号通路通过促进p53和p21的表达而诱导衰老. 在衰老小鼠造血干细胞中发现mTOR活化增加^[55]. 用雷帕霉素处理线虫、果蝇和小鼠等可以显著延长其寿命^[56]. 在小鼠模型中, 持续性激活Wnt信号通路可导致皮肤干细胞老化出现毛发脱落, 应用雷帕霉素抑制mTOR的激活可以显著缓解这种表型出现^[57]. Nakano等^[58]研究发现支链氨基酸通过mTOR信号通路上调p21蛋白增强了DNA损伤诱导的细胞衰老. 这些结果表明, 激活mTOR信号通路在引起细胞老化过程中起重要作用.

然而, 有些研究者认为mTOR是衰老的负调控因子, 这与它被广泛认可为负向调控组织老化相符^[59], 此外, mTOR被P53抑制, P53促进细胞衰老. Bu等^[60]研究发现联合使用雷帕霉素及5-氟尿嘧啶促进肝癌细胞凋亡和衰老. 因此, mTOR信号通路对细胞衰老的作用是有争议的. 目前暂无关于mTOR信号通路与HSCs衰老的相关研究, 因此, 深入研究mTOR信号通路与HSCs衰老的关系, 将为研发新的治疗肝纤维化药物奠定理论和实验基础.

3 结论

mTOR信号通路与HSCs增殖、自噬、凋亡都存在着联系, 并影响着HSCs的生物活动. 激活mTOR信号通路促进HSCs增殖、抑制HSCs凋亡、自噬, 但目前尚有很多问题待解决, 抑制mTOR通路从而促进自噬, 可以促进HSCs活化, 亦可使HSCs发生自噬性细胞死亡, 那么通过药物作用于mTOR通路来探究调控HSCs自噬与存活的关系有待更深入研究; 相关研究表明, mTOR

信号通路对细胞衰老的作用尚有争议, 这可能与不同细胞、不同环境下对衰老的调节不同有关. 因此探究mTOR信号通路对HSCs衰老的影响需要进行进一步研究. 应用高选择性的作用于mTOR信号通路靶向药物抑制HSCs增殖、自噬, 促进HSCs凋亡、衰老将为治疗和逆转肝纤维化提供新途径.

文章亮点

背景资料

目前肝纤维化的防治仍缺乏有效的药物治疗. 进一步研究和探讨哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)功能关系的研究进展并予以总结, 为治疗和逆转肝纤维化提供新的理论依据.

研发前沿

活化HSCs被普遍认为是肝纤维化形成的中心环节, mTOR信号通路参与调控细胞的功能, 但具体机制尚不十分明确, 目前mTOR信号通路与HSCs功能关系受到越来越多学者关注.

相关报道

各种慢性刺激可通过多种信号通路来调节HSCs的功能, 其中mTOR信号通路是重要的一条通路.

创新盘点

本文对mTOR信号通路、mTOR信号通路与HSCs功能关系的近期研究进展进行了综述.

应用要点

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的关键阶段, 应用高选择性的作用于mTOR信号通路靶向药物抑制HSCs增殖、自噬, 促进HSCs凋亡、衰老将为治疗和逆转肝纤维化提供新途径.

名词解释

肝星状细胞(HSCs): 是ECM的主要来源, HSCs激活并转化为肌成纤维细胞样细胞, 各种致纤维化因素均把HSCs作为最终靶细胞. 正常情况下HSCs处于静止状态, 当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, HSCs被激活, 其表型由静止型转变为激活型; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR): 是细胞生长和增殖的重要调节因子. 大量研究显示mTOR信号途径调控异常与细胞增殖密切相关.

同行评价

本文全面综述了mTOR的上、下游信号通路、mTOR信号通路与HSCs(增殖、凋亡、自噬、衰老等)功能的关系. 对研究mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系具有一定的实验指导作用和价值.

同行评议者

陈卫刚, 教授, 主任医师, 新疆石河子市石河子大学医学院第一附属医院消化内科; 顾生旺, 主任医师, 解放军第八二医院感染内科; 夏金荣, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院消化内科; 张国, 主任医师, 广西壮族自治区人民医院消化内科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

4 参考文献

- Duval F, Moreno-Cuevas JE, González-Garza MT, Maldonado-Bernal C, Cruz-Vega DE. Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response. *Int J Inflam* 2015; 2015: 943497 [PMID: 25954568 DOI: 10.1155/2015/943497]
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
- 丁亦含, 李玉峰. mTOR信号通路与自噬、凋亡之间的相互关系. *现代医学* 2015; 43: 801-804
- Kennedy BK, Lamming DW. The Mechanistic Target of Rapamycin: The Grand Conductor of Metabolism and Aging. *Cell Metab* 2016; 23: 990-1003 [PMID: 27304501 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.009]
- Wu J, Kong F, Pan Q, Du Y, Ye J, Zheng F, Li H, Zhou J. Autophagy protects against cholesterol-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 678-685 [PMID: 27865837 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.093]
- 常立功, 黄培林. mTOR信号通路与大肠癌演进相关性的研究进展. *东南大学学报* 2013; 32: 243-246
- Shaw RJ. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196: 65-80 [PMID: 19245654 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x]
- Fasolo A, Sessa C. Targeting mTOR pathways in human malignancies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2766-2777 [PMID: 22475451 DOI: 10.2174/138161212800626210]
- Hardt M, Chantaravisoont N, Tamanoi F. Activating mutations of TOR (target of rapamycin). *Genes Cells* 2011; 16: 141-151 [PMID: 21210909 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01482.x]
- 朱枫, 马利伟, 童坦君. mTOR与S6K在衰老进程中的作用. *生物化学与生物物理进展* 2014; 41: 443-448
- Nicklin P, Bergman P, Zhang B, Triantafellow E, Wang H, Nyfeler B, Yang H, Hild M, Kung C, Wilson C, Myer VE, MacKeigan JP, Porter JA, Wang YK, Cantley LC, Finan PM, Murphy LO. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell* 2009; 136: 521-534 [PMID: 19203585 DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.044]
- Efeyan A, Zoncu R, Sabatini DM. Amino acids and mTORC1: from lysosomes to disease. *Trends Mol Med* 2012; 18: 524-533 [PMID: 22749019 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.05.007]
- Rebsamen M, Pochini L, Stasyk T, de Araújo ME, Galluccio M, Kandasamy RK, Snijder B, Fauster A, Rudashevskaya EL, Bruckner M, Scorzoni S, Filipek PA, Huber KV, Bigenzahn JW, Heinz LX, Kraft C, Bennett KL, Indiveri C, Huber LA, Superti-Furga G. SLC38A9 is a component of the lysosomal amino acid sensing machinery that controls mTORC1. *Nature* 2015; 519: 477-481 [PMID: 25561175 DOI: 10.1038/nature14107]
- Jewell JL, Kim YC, Russell RC, Yu FX, Park HW, Plouffe SW, Tagliabracci VS, Guan KL. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science* 2015; 347: 194-198 [PMID: 25567907 DOI: 10.1126/science.1259472]
- Lee JE, Lim MS, Park JH, Park CH, Koh HC. S6K Promotes Dopaminergic Neuronal Differentiation Through PI3K/Akt/mTOR-Dependent Signaling Pathways in Human Neural Stem Cells. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 3771-3782 [PMID: 26143260 DOI: 10.1007/s12035-015-9325-9]
- Xie J, Herbert TP. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic β -cell mass: implications in the development of type-2 diabetes. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 1289-1304 [PMID: 22068611 DOI: 10.1007/s00018-011-0874-4]
- Wang BT, Ducker GS, Barczak AJ, Barbeau R, Erle DJ, Shokat KM. The mammalian target of rapamycin regulates cholesterol biosynthetic gene expression and exhibits a rapamycin-resistant transcriptional profile. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15201-15206 [PMID: 21876130 DOI: 10.1073/pnas.1103746108]
- Liu F, Roth RA. Grb-IR: a SH2-domain-containing protein that binds to the insulin receptor and inhibits its function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10287-10291 [PMID: 7479769]
- Hung CM, Garcia-Haro L, Sparks CA, Guertin DA. mTOR-dependent cell survival mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: [PMID: 23124837 DOI: 10.1101/cshperspect.a008771]
- 钟佳, 杜瑶, 黄道斌, 杜芳腾, 张吉翔. 细胞自噬与肝纤维化. *生命的化学* 2015; 35: 15-18
- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, Czaja MJ, Friedman SL. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. *Gastroenterology* 2012; 142: 938-946 [PMID: 22240484 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044]
- Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]
- Gäbele E, Reif S, Tsukada S, Bataller R, Yata Y, Morris T, Schrum LW, Brenner DA, Rippe RA. The role of p70S6K in hepatic stellate cell collagen gene expression and cell proliferation. *J Biol Chem* 2005; 280: 13374-13382 [PMID: 15677443 DOI: 10.1074/jbc.M409444200]
- Lee SA, Kang D, Seo SS, Jeong JK, Yoo KY, Jeon YT, Kim JW, Park NH, Kang SB, Lee HP, Song YS. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip. *Cancer Lett* 2003; 198: 187-192 [PMID: 12957357 DOI: 10.1016/S0304-3835(03)00187-1]

- 10.1016/S0304-3835(03)00312-4]
- 27 李波, 王海玉, 沈莉萍, 方凡, 程晓丹, 张蓓蓓, 张波, 颜超, 汤仁仙, 郑葵阳. PI3K/AKT/mTOR在华支睾吸虫感染小鼠肝纤维化模型中的表达及意义. *中国病原生物学杂志* 2016; 11: 728-731, 737
 - 28 Sancho-Bru P, Juez E, Moreno M, Khurdayan V, Morales-Ruiz M, Colmenero J, Arroyo V, Brenner DA, Ginès P, Bataller R. Hepatocarcinoma cells stimulate the growth, migration and expression of pro-angiogenic genes in human hepatic stellate cells. *Liver Int* 2010; 30: 31-41 [PMID: 19929904 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02161.x]
 - 29 Son G, Hines IN, Lindquist J, Schrum LW, Rippe RA. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in hepatic stellate cells blocks the progression of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 1512-1523 [PMID: 19790269 DOI: 10.1002/hep.23186]
 - 30 Xu Z, Zhang Y, Jiang J, Yang Y, Shi R, Hao B, Zhang Z, Huang Z, Kim JW, Zhang G. Epidermal growth factor induces HCCR expression via PI3K/Akt/mTOR signaling in PANC-1 pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 161 [PMID: 20423485 DOI: 10.1186/1471-2407-10-161]
 - 31 翁山耕, 徐常国, 孙颖, 石铮, 林丽娟. 雷帕霉素诱导大鼠肝星状细胞凋亡的研究. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 219-222
 - 32 Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-257 [PMID: 4561027]
 - 33 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID: 23635787 DOI: 10.1172/JCI66028]
 - 34 Su M, Chao G, Liang M, Song J, Wu K. Anticytoproliferative effect of Vitamin C on rat hepatic stellate cell. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2820-2825 [PMID: 27398165]
 - 35 Wu YL, Zhang YJ, Yao YL, Li ZM, Han X, Lian LH, Zhao YQ, Nan JX. Cucurbitacin E ameliorates hepatic fibrosis in vivo and in vitro through activation of AMPK and blocking mTOR-dependent signaling pathway. *Toxicol Lett* 2016; 258: 147-158 [PMID: 27363783 DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.06.2102]
 - 36 Peng R, Wang S, Wang R, Wang Y, Wu Y, Yuan Y. Antifibrotic effects of tanshinol in experimental hepatic fibrosis by targeting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 signaling pathways. *Discov Med* 2017; 23: 81-94 [PMID: 28371611]
 - 37 Hao H, Zhang D, Shi J, Wang Y, Chen L, Guo Y, Ma J, Jiang X, Jiang H. Sorafenib induces autophagic cell death and apoptosis in hepatic stellate cell through the JNK and Akt signaling pathways. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 192-203 [PMID: 26629768 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000316]
 - 38 马海龙, 刘万林. 细胞自噬分子机制研究进展. *内蒙古医科大学学报* 2015; 37: 87-92
 - 39 Mallat A, Lodder J, Teixeira-Clerc F, Moreau R, Codogno P, Lotersztajn S. Autophagy: a multifaceted partner in liver fibrosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 869390 [PMID: 25254217 DOI: 10.1155/2014/869390]
 - 40 Hale AN, Ledbetter DJ, Gawriluk TR, Rucker EB 3rd. Autophagy: regulation and role in development. *Autophagy* 2013; 9: 951-972 [PMID: 24121596 DOI: 10.4161/auto.24273]
 - 41 郭津生. microRNA、细胞自噬与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 324-326
 - 42 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
 - 43 Thoen LF, Guimarães EL, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, van Grunsven LA. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol* 2011; 55: 1353-1360 [PMID: 21803012 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.010]
 - 44 Miyamae Y, Nishito Y, Nakai N, Nagumo Y, Usui T, Masuda S, Kambe T, Nagao M. Tetrandrine induces lipid accumulation through blockade of autophagy in a hepatic stellate cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477: 40-46 [PMID: 27270032 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.018]
 - 45 王冰莹, 杜鸿. TGF- β_1 体外诱导肝星形细胞活化中自噬和mTOR通路的变化. *江苏大学学报(医学版)* 2016; 26: 154-158
 - 46 Jin Y, Bai Y, Ni H, Qiang L, Ye L, Shan Y, Zhou M. Activation of autophagy through calcium-dependent AMPK/mTOR and PKC θ pathway causes activation of rat hepatic stellate cells under hypoxic stress. *FEBS Lett* 2016; 590: 672-682 [PMID: 26848942 DOI: 10.1002/1873-3468.12090]
 - 47 Lee KW, Thiagarajan V, Sie HW, Cheng MF, Tsai MJ, Chia YC, Weng CF. Synergistic effect of natural compounds on the fatty acid-induced autophagy of activated hepatic stellate cells. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 903-913 [PMID: 24857031 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.001]
 - 48 Yang N, Dang S, Shi J, Wu F, Li M, Zhang X, Li Y, Jia X, Zhai S. Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β_1 /Smad3 pathway and induction of autophagy pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 22-28 [PMID: 28193525 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.057]
 - 49 Li A, Wang J, Wu M, Zhang X, Zhang H. The inhibition of activated hepatic stellate cells proliferation by arctigenin through G0/G1 phase cell cycle arrest: persistent p27(Kip1) induction by interfering with PI3K/Akt/FOXO3a signaling pathway. *Eur J Pharmacol* 2015; 747: 71-87 [PMID: 25498792 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.11.040]
 - 50 Krizhanovsky V, Yon M, Dickens RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
 - 51 潘静. 日本血吸虫可溶性虫卵抗原诱导肝星状细胞衰老的分子机制研究. 南通市: 南通大学, 2016
 - 52 Zhang X, Han X, Yin L, Xu L, Qi Y, Xu Y, Sun H, Lin Y, Liu K, Peng J. Potent effects of dioscin against liver fibrosis. *Sci Rep* 2015; 5: 9713 [PMID: 25853178 DOI: 10.1038/srep09713]
 - 53 Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, Baur JA. Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics. *J Clin Invest* 2013; 123: 980-989 [PMID: 23454761 DOI: 10.1172/JCI64099]
 - 54 Astle MV, Hannan KM, Ng PY, Lee RS, George AJ, Hsu AK, Haupt Y, Hannan RD, Pearson RB. AKT induces senescence in human cells via mTORC1 and p53 in the absence of DNA damage: implications for targeting mTOR during malignancy. *Oncogene* 2012; 31: 1949-1962 [PMID: 21909130 DOI: 10.1038/onc.2011.394]
 - 55 Zheng P, Chang X, Lu Q, Liu Y. Cytopenia and autoimmune diseases: a vicious cycle fueled by mTOR dysregulation in hematopoietic stem cells. *J Autoimmun* 2013; 41: 182-187 [PMID: 23375848 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.011]
 - 56 Ehninger D, Neff F, Xie K. Longevity, aging and rapamycin. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 4325-4346 [PMID: 25015322 DOI: 10.1007/s00018-014-1677-1]
 - 57 Castilho RM, Squarize CH, Chodosh LA, Williams BO, Gutkind JS. mTOR mediates Wnt-induced epidermal stem cell exhaustion and aging. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 279-289 [PMID: 19733540 DOI: 10.1016/j.stem.2009.06.017]
 - 58 Nakano M, Nakashima A, Nagano T, Ishikawa S, Kikkawa U, Kamada S. Branched-chain amino acids enhance premature senescence through mammalian target of rapamycin complex I-mediated upregulation of p21 protein. *PLoS One* 2013; 8: e80411 [PMID: 24223226 DOI: 10.1371/journal.pone.0080411]
 - 59 Selman C, Tullet JM, Wieser D, Irvine E, Lingard SJ, Choudhury AI, Claret M, Al-Qassab H, Carmignac D, Ramadani F, Woods A, Robinson IC, Schuster E, Batterham

RL, Kozma SC, Thomas G, Carling D, Okkenhaug K, Thornton JM, Partridge L, Gems D, Withers DJ. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science* 2009; 326: 140-144 [PMID: 19797661 DOI: 10.1126/science.1177221]

60 Bu X, Le C, Jia F, Guo X, Zhang L, Zhang B, Wu M, Wei L. Synergistic effect of mTOR inhibitor rapamycin and fluorouracil in inducing apoptosis and cell senescence in hepatocarcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 392-396 [PMID: 18075305 DOI: 10.4161/cbt.7.3.5366]

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)

困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏, 湖南师范大学第一附属医院消化内科 湖南省长沙市 410000

吴东霞, 在读研究生, 主要从事消化内科方面的研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2017JJ2164.

作者贡献分布: 本文综述由吴东霞与陈亚东共同完成; 刘鹏指导、审校.

通讯作者: 刘鹏, 教授, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市芙蓉区解放西路61号, 湖南师范大学第一附属医院消化内科. liupeng0829@163.com
电话: 0731-83928069

收稿日期: 2017-10-24

修回日期: 2017-11-10

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-18

Advances in management of difficult biliary access

Dong-Xia Wu, Ya-Dong Chen, Peng Liu

Dong-Xia Wu, Ya-Dong Chen, Peng Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hunan Province, No. 2017JJ2164.

Correspondence to: Peng Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Road, Furong District, Changsha 410000, Hunan Province, China. liupeng0829@163.com

Received: 2017-10-24

Revised: 2017-11-10

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-18

Abstract

Since the first report of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) in 1986 for the diagnosis of biliary-pancreatic disease, ERCP has become an

important means for the diagnosis and treatment of biliary-pancreatic disease. At present, although the success rate of endoscopic selective biliary cannulation is more than 90%, there are still 5%-10% of cases with failed cannulation, for which assistive technology is needed as a supplementary to achieve successful cannulation. Repeated attempts correlate with a higher success rate of cannulation, but also extend the operating time and increase the incidence of complications. In recent years, the concept of difficult biliary cannulation has been put forward and gradually accepted by endoscopic physicians. In the cases of difficult biliary cannulation, endoscopic physicians can adjust the cannulation strategy in time to improve the success rate and reduce the complication rate. This paper summarizes the literature published recently to make a systematic review of the advances in the management of difficult biliary cannulation.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; Difficult biliary cannulation; Treatment strategy

Wu DX, Chen YD, Liu P. Advances in management of difficult biliary access. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3149-3154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3149.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3149>

摘要

自1986年首次报道经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)用于诊断胆胰疾病以来, ERCP技术不断开展、成熟现已成为胆胰疾病诊治的重要方法. 目前内镜医师选择性胆管插管成功率可达90%以上, 但仍存在5%-10%的插管失败病例, 这些病例需借助其

他技术才能实现成功插管. 反复尝试乳头插管在提高插管成功率的同时亦延长ERCP操作时间并且增加手术并发症的发生率. 近年来国内外专家提出困难胆管插管的概念逐渐被内镜医师接受, 对于困难胆管插管的病例, 内镜医师可及时调整插管策略以提高胆管插管成功率并减少并发症的发生. 本文综合近年来国内外已发表的相关文献, 拟对困难胆管插管的处理进展进行系统综述.

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

关键词: 经内镜逆行性胰胆管造影术; 困难胆管插管; 处理策略

核心提要: 本文总结了经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)困难胆管插管的多种应对策略, 包括胰管导丝辅助技术、乳头预切开技术以及重复ERCP、超声内镜-胆汁引流等技术, 详细介绍了这些辅助插管技术成功率及并发症的发生情况, 帮助内镜医师及时、合理调整插管策略.

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏. 困难胆管插管的处理进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3149-3154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3149.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3149>

0 引言

内镜医师需经过一系列严格的专业培训后才能独立操作经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP), 美国消化内镜协会对于ERCP受训者的要求为选择性插管成功率>80%, 而有经验的医生选择性插管成功率在90%-95%以上, 相对受训者而言尝试插管次数减少, 操作时间缩短^[1-3]. 即使是有经验的内镜医生, 仍有5%-10%的病例常规选择性插管失败^[4,5]. 目前不同的指南对于困难胆管插管的定义有差异, 2016年国际困难胆管插管指南^[6]的定义为: 在标准的ERCP操作中, 10 min内或5次选择性胆管插管不能成功, 或无法接近主乳头. 而欧洲胃肠内镜学会的官方声明则把尝试插管时间限定在5 min内, 并且将导丝意外进入胰管及胰管意外显影作为评判指标^[7]. 其主要依据为绝大多数(97.4%)的病例能在5次内实现深插管, 而第5次尝试乳头插管后引起ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的发生率由6.1%提升至11.9%. 尝试插管5 min后PEP并发症发生率由2.6%提升至11.8%, 但插管成功率并未显著升高^[8]. 而国内Pan等^[9]在探索ERCP技术培训中给予学员尝试插管时间分别为5、10、15 min并对比其在插管成功率及并发症情况, 发现

给予学员插管时间由5 min提升到10 min时, 插管的成功率由43.8%提升到75.0%, 并发症差别无统计学意义. 以上两种定义均有其支持依据, 困难插管这一概念的提出有利于内镜医师及时调整困难胆管插管病例的插管策略, 提高插管成功率并降低并发症的发生.

1 困难胆管插管的影响因素

影响胆管插管成功率的因素包括十二指肠乳头形态及位置的异常、壶腹部恶性肿瘤、胆总管末端狭窄、上消化道术后解剖异常等患者自身因素及内镜操作者的熟练程度、手术器材、操作方法等因素. 术前完善磁共振胰胆管成像等影像学检查, 可根据其检查结果及测量相关解剖指标来预测ERCP胆管插管难易程度, 为患者选择最优良、最合理的插管方案, 可在一定程度上避免ERCP失败及不良事件的发生^[10].

2 困难胆管插管的处理方法

2.1 合适的导丝与内镜 目前越来越多的证据表明使用导丝辅助技术进行选择胆管插管能有效提高插管成功率并降低PEP等并发症的发生率^[11]. 不同的导丝对选择性胆管插管亦有影响, 国外的两项随机对照研究^[12,13]表明刚性轴、柔软尖端的导丝较普通的镍钛导丝的首次插管成功率更高, 手术操作总时长更短, 相对而言并发症发生率更低. 而新一代的刚性轴、柔软尖端的导丝代表GW VisiGlide 2 TM对比GW VisiGlide TM而言, 在ERCP手术成功率、操作时长、并发症发生率上更具优势^[14]. 除导丝可影响插管成功率之外, 国外亦有报道^[15]15°后斜视角十二指肠镜较5°后斜视角十二指肠镜而言, 前者导管与镜身形成的视角更有优势, 选择性胆管插管成功率更高(85.6% vs 56.2%), 但在5°后斜视角十二指肠镜调节导管角度后两者插管成功率接近(88.9% vs 78.7%). 当然, 选择合适的导丝及内镜于提高选择性插管的成功率有限, 对于困难胆管插管, 尝试其他辅助插管的方法价值更大.

2.2 胰管导丝辅助法 在尝试胆管插管时, 如导丝反复进入胰管, 可保留胰管内导丝并通过胰管导丝辅助的方法提高插管成功率, 其主要的方法包含: 单导丝技术(single-guidewire technique, SGT)、双导丝技术(double-guidewire technique, DGT)、胰管支架占据法. 导丝进入胰管后, 沿活检通道送入套管继续尝试胆管插管为SGT, 由于放置胰管导丝后乳头位置相对固定, 胆管被胰管导丝拉直, 使插管更容易. 常规插管失败后约有70%-80%病例可在SGT协助下成功插管^[16,17]. DGT是在放置胰管导丝的基础上沿活检通道送入另外一根导丝, 并通过此导丝引导下继续尝试胆管插管. 目前报

道DGT的插管成功率较SGT高而两者并发症的发生率相当, 可作为SGT的替代方法^[18]。国外的一项回顾性研究^[19]表明, 标准插管失败后使用DGT能显著提高插管成功率(91%), 但不增加PEP的发生率, 相比其他预切开技术而言DGT可减少术后胆管炎的发生并缩短患者住院时间。总体来说DGT是一项有效、安全的困难胆管插管辅助方法。DGT的操作难度相对较小, 学习周期短, 且能减少了诸如乳头括约肌切开等创伤性技术的使用, 有专家建议将DGT作为标准插管失败后的首选辅助插管方案^[18]。

胰管导丝对胰管的损伤及反复胰管开口操作增加了PEP发生的风险, 国外一项Meta分析^[20]结果提示困难胆管插管单独使用DGT时倾向于增加PEP发生风险, 放置胰管支架(pancreatic duct stenting, PDS)可降低PEP的发生率, 欧洲胃肠内镜学会亦建议DGT辅助插管后常规放置PDS以减少PEP的发生^[7]。但目前报道DGT辅助插管以发生轻度PEP为主, 中重度PEP极少, 且这些病例经保守治疗后均能好转出院^[20], 从临床经济学角度考虑是否所有使用DGT的病例均需常规放置PDS仍需更多的随机、多中心研究证实。

胰管支架占据法为保留胰管导丝后沿导丝植入PDS占据胰管, 撤出胰管导丝继续行选择性胆管插管, 这种方法可有效减少导丝意外进入胰管并降低PEP的发生风险, 其插管成功率与DGT相近^[21]。

2.3 乳头预切开术 标准插管失败后, 也可尝试乳头括约肌切开的辅助技术协助插管。如导丝可进入胰管, 通过导丝送入弓形切开刀至胰管开口处, 沿11-12点方向进行胆胰管隔膜切开, 即经胰管乳头括约肌切开术(trans-pancreatic sphincterotomy, TPS)。进行TPS操作时切开刀的两端相对固定, 操作相对容易控制, TPS对于内镜医师的技术要求相对宽松。而对于一些乳头开口处病变, 导丝无法进入胆胰管的病例行针状刀辅助的乳头肌切开则更为合适, 按照针状刀切开的程度可分为针状刀乳头切开术(needle-knife papillotomy, NKP)及针状刀开窗术(needle-knife fistulotomy, NKF), NKP为针刀在乳头开口处沿11-12点方向由浅入深逐层切开乳头黏膜层, 暴露壶腹括约肌, 寻找胆管开口。NKF则是从乳头外上方, 沿乳头方向逐层切开。NKF可在直视下逐层切开十二指肠乳头, 操作过程中可根据操作需要对切开的部位、方向实时调整以达到最好的切开效果。其远端相对游离, 技术难度相对较大, 需高年资内镜医师参与完成。目前国内外报道3种预切开方式的总插管成功率均在90%以上, 其并发症发生率均在可以接受的范围内, 是较为安全的困难胆管插管的辅助插管方式^[22]。目前在国内外报道中并未将NKF\NKP这两种技术严格的区分, 在总体插管成功率上NKP\NKF

无明显差异, 但NKF较少触碰到胰管开口处, 在PEP的发生率上较NKP、TPS低^[23]。国外的两项Meta分析^[24,25]研究表明早期行乳头预切开更倾向于减少PEP的发生, NKP以及TPS在PEP及其他并发症的总体发生率并无明显差异, 但NKP对比TPS仍有较为显著的出血发生率, 穿孔及其他并发症发生率无明显差异。而另一项回顾性研究^[26]发现ERCP术后穿孔的大部分病人(75.4%)与使用针刀预切割技术有关, 使用针刀切割技术是ERCP术后穿孔的独立危险因素。鉴于各个研究中心对于针状刀使用的技术水平存在明显差异, 技术偏倚不可避免, 单中心的研究以及Meta分析不同研究中心结果之间的相互影响导致其结论真实性下降, 这些结论仍需要更多的随机、多中心临床研究证实。

目前对于可放置胰管导丝的病例, 行预切开的时机尚存在争议。部分专家推荐早期乳头预切开协助插管, 另一些则更倾向于胰管导丝辅助的方法作为一线解救方案, 失败后再行乳头切开作为二线方案协助插管^[27]。一项回顾性研究^[28]结果表明相比DGT, 早期NKP的插管成功率更高(79.1% vs 44.8%), 其平均插管时间(257 s vs 312 s)以及PEP发生率明显低于DGT组(4.5% vs 14.9%)。尝试导丝技术与预切开技术的组合, 如DGT-TPS/NKP顺序插管能提高插管成功率, 但技术组合的病例PEP发生率较单独使用预切开技术时更高^[29-31]。亦有专家^[32]尝试早期置入PDS, 以PDS为引导继续行针刀乳头切开术, 这种方法较单纯NKP插管成功率更高(96.9% vs 86.1%)并降低了PEP的发生率(19.4% vs 6.1%)。

在一些特定乳头条件下, NKP与TPS的选择尚有指征可循, 但在导丝无意进入胰管后, 是继续送切开刀行TPS, 还是抽出导丝行NKP亦是值得考虑的问题^[33]。目前尚有报道^[34,35]TPS/NKP联合行乳头切开协助插管的病例, 两种技术联合后成功率较单一技术提高, 但在已切开乳头基础上再尝试其他切开技术必然增加其发生出血、穿孔等并发症的风险。目前在NKP失败后是否尝试胰管导丝辅助等其他经典辅助插管方法仍缺乏研究结论支持, 选择早期预切开以减少并发症还是多种辅助方法组合来提高成功率仍需更多研究结果支持。

2.4 其他辅助技术 首次ERCP失败后, 择期重复ERCP为可选的解救方法, 据报道首次ERCP失败后重复ERCP插管总成功率可达75%-88.2%, 重复ERCP的成功率似乎与间隔时间有关系, 间隔时间充分时成功率更高^[36-38]。

随着超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)技术的发展, 目前已能够在实时EUS引导下经胃或十二指肠行胆管穿刺送入导丝, 置入引流支架行EUS引导下的胆汁引流(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD); 如导丝送入胆管后顺行通过十二

指肠乳头到达十二指肠腔, 可通过此导丝完成ERCP后续操作, 称为EUS引导的汇合技术^[39]. 国外的一篇Meta分析^[40]报道了ERCP失败后EUS-BD引流成功率达90.91%, 术后总的并发症发生率为16.46%, 主要的并发症为出血、胆汁瘤、感染、胆漏以及术后胰腺炎. 另一项研究^[41]结果提示ERCP失败后EUS-BD成功率为95.0%, 这与ERCP成功率相当(95.6%), 但其总体并发症发生率大于ERCP(22.5% vs 14.5%), 所以目前EUS-BD仍作为ERCP失败后的解救方案. 但EUS-BD相对于ERCP而言操作部位、方式更灵活, 随着技术的不断进步及相关并发症的有效控制, EUS-BD有望成为部分可预见的困难胆管插管的一线治疗方案.

经皮经肝胆管引流(percutaneous trans-hepatic biliary drainage, PTBD)为成熟的胆汁引流方法, 研究报道其成功率与EUS-BD相当, 国外的两项Meta分析^[40,42]研究报道PTBD相比EUS-BD其总体不良事件发生率(感染、胆漏等)及中重度不良事件的发生率更高, 安全性不如EUS-BD, 且EUS-BD需要再次干预的发生率及住院时间较PTBD少^[43]. 此外, 在肝内胆管未充分扩张时, PTBD进行的难度更大, 这限制了PTBD在部分困难胆管病例中的应用. 在ERCP失败后, 更多研究结论支持EUS-BD作为解救方案.

3 结论

随着ERCP技术的发展, ERCP的适应证的不断扩大, 越来越多的胆胰疾病患者通过ERCP治疗获益, 然而仍有部分病例无法顺利实现选择性胆管插管. 通过选择合适的器材以及胰管导丝辅助、乳头括约肌预切开等辅助方法可有效提高插管成功率并减少不良事件的发生. 即使首次ERCP失败, 仍可通过重复ERCP或运用EUS-BD及PTBD等方法进行解救. 这些方法的实施可有效解决难以实现胆管插管导致后续治疗无法顺利进行的问题. 内镜医师熟知这些方法, 并在临床工作中合理应用能使患者获益更多.

文章亮点

背景资料

选择性胆管插管是经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)的首要步骤, 即使是有经验的内镜医师, 仍存在5%-10%的插管失败病例. 近年来国内外专家提出了困难胆管插管的界定标准, 建议及时启动对这部分的辅助插管技术以提高插管成功率, 并减少反复插管及操作时间过长所致并发症的风险.

研发前沿

补救性超声内镜引导下的胆汁引流(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD)成功率与ERCP成功率相近, 但其总体并发症发生率大于ERCP. 相对于ERCP而言EUS-BD操作部位、方式更灵活, 随着技术的不断进步及相关并发症的有效控制, EUS-BD可能成为部分可预见的困难胆管插管的一线治疗方案.

相关报道

胰管导丝对胰管的损伤及反复胰管开口操作增加了ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)发生的风险. 国外一项Meta分析结果提示单独使用双导丝技术(double-guidewire technique, DGT)时较常规插管PEP发生率明显增加, 放置胰管支架可降低PEP的发生率, 目前欧洲胃肠内镜学会亦建议DGT法辅助插管后常规放置PDS以减少PEP的发生.

创新盘点

困难胆管插管的定义在近年来逐渐被广泛接受, 本文系统阐述了国内外专家对困难胆管插管的定义标准, 并详细地介绍了困难插管的几种辅助插管策略及这些方法各自的成功率、并发症的最新进展.

应用要点

按照循证医学标准界定困难胆管插管有助于ERCP技术进一步规范化, 熟知困难胆管插管的应对策略是内镜医师的必然要求. 严格掌握各项技术的指征, 适时调整插管策略, 对于内镜医师提高ERCP成功率以及减少不良事件发生率有重要意义.

名词解释

双导丝技术: 常规乳头插管导丝意外进入胰管时, 留置胰管导丝, 沿活检通道继续送入另一根导丝继续尝试胆管插管的技术.

同行评价

本文对困难胆管插管的处理进展进行了系统综述, 有助于内镜医师及时调整插管策略以提高胆管插管成功率并减少并发症的发生, 对内镜医师碰到困难胆管插管时合理选择处理方法有一定指导意义, 对临床有较好的应用价值.

同行评议者

高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 梅俏, 主任医师, 安徽省合肥市安徽医科大学第一附属医院消化内科

4 参考文献

- Kim J. Training in Endoscopy: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Clin Endosc* 2017; 50: 334-339 [PMID: 28719968 DOI: 10.5946/ce.2017.068]
- Frost JW, Kurup A, Shetty S, Fisher N. Does the presence of a trainee compromise success of biliary cannulation at ERCP? *Endosc Int Open* 2017; 5: E559-E562 [PMID: 28670611 DOI: 10.1055/s-0043-105579]
- Kawakami H, Kubota Y, Kawahata S, Kubo K, Kawakubo K, Kuwatani M, Sakamoto N. Transpapillary selective bile duct cannulation technique: Review of Japanese randomized controlled trials since 2010 and an overview of clinical results in precut sphincterotomy since 2004. *Dig Endosc* 2016; 28 Suppl 1: 77-95 [PMID: 26825609 DOI: 10.1111/den.12621]
- Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1-7 [PMID: 19160042 DOI: 10.1007/s10620-008-0709-9]
- Testoni PA, Testoni S, Giussani A. Difficult biliary cannulation during ERCP: how to facilitate biliary access and minimize the risk of post-ERCP pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 596-603 [PMID: 21377432 DOI: 10.1016/j.dld.2011.01.019]
- Liao WC, Angsuwatcharakon P, Isayama H, Dhir V, Devereaux B, Khor CJ, Ponnudurai R, Lakhtakia S, Lee DK, Ratanachu-Ek T, Yasuda I, Dy FT, Ho SH, Makmun D, Liang HL, Draganov PV, Rerknimitr R, Wang HP. International consensus recommendations for difficult biliary access. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 295-304 [PMID: 27720741 DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.037]
- Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, Devière J, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Giovannini M, Gyokeres T, Hafner M, Halttunen J, Hassan C, Lopes L, Papanikolaou IS, Tham TC, Tringali A, van Hooft J, Williams EJ. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 657-683 [PMID: 27299638 DOI: 10.1055/s-0042-108641]
- Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, Arnelo U, Grönroos J, Hauge T, Kleveland PM, Nordblad Schmidt P, Saarela A, Swahn F, Toth E, Mustonen H, Löhr JM. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 752-758 [PMID: 24628493 DOI: 10.3109/00365521.2014.894120]
- Pan Y, Zhao L, Leung J, Zhang R, Luo H, Wang X, Liu Z, Wan B, Tao Q, Yao S, Hui N, Fan D, Wu K, Guo X. Appropriate time for selective biliary cannulation by trainees during ERCP—a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 688-695 [PMID: 25750038 DOI: 10.1055/s-0034-1391564]
- 朱恒, 赵清喜, 孙学国, 王小玮, 鞠辉, 毛涛, 田字彬. MRCP对ERCP胆管插管难度预测的价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 357-361 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i4.357]
- de Moura ET, de Moura EG, Bernardo W, Cheng S, Kondo A, de Moura DT, Bravo J, Artifon EL. Guide wire-assisted cannulation versus conventional contrast to prevent pancreatitis. A systematic review and meta-analysis based on randomized control trials. *Rev Gastroenterol Peru* 2016; 36: 308-319 [PMID: 28062867]
- Park JS, Jeong S, Lee DH. Effectiveness of a novel highly flexible-tip guidewire on selective biliary cannulation compared to conventional guidewire: Randomized controlled study. *Dig Endosc* 2017 Jul 19. [Epub ahead of print] [PMID: 28722284 DOI: 10.1111/den.12924]
- Albert JG, Lucas K, Filmann N, Herrmann E, Schröder O, Sarrazin C, Trojan J, Kronenberger B, Bojunga J, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. A novel, stiff-shaft, flexible-tip guidewire for cannulation of biliary stricture during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized trial. *Endoscopy* 2014; 46: 857-861 [PMID: 25208030 DOI: 10.1055/s-0034-1377628]
- Sakai Y, Tsuyuguchi T, Hirata N, Nakaji S, Shimura K, Nishikawa T, Fujimoto T, Hamano T, Nishino T, Yokosuka O. Clinical utility of 0.025-inch guidewire VisiGlide2TM in the endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related procedures. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9: 77-84 [PMID: 28250900 DOI: 10.4253/wjge.v9.i2.77]
- Kawakami H, Maguchi H, Hayashi T, Yanagawa N, Chiba A, Hisai H, Amizuka H. A prospective randomized controlled multicenter trial of duodenoscopes with 5 degrees and 15 degrees backward-oblique angle using wire-guided cannulation: effects on selective cannulation of the common bile duct in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1140-1146 [PMID: 19636665 DOI: 10.1007/s00535-009-0107-x]
- Tanaka R, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Tsuji S, Ishii K, Ikeuchi N, Umeda J, Tonozuka R, Honjo M, Mukai S, Moriyasu F. Is the double-guidewire technique superior to the pancreatic duct guidewire technique in cases of pancreatic duct opacification? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1787-1793 [PMID: 23800118 DOI: 10.1111/jgh.12303]
- Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, Uchino R, Nakai Y, Ito Y, Matsubara S, Ishiwatari H, Uebayashi M, Yagioka H, Togawa O, Toda N, Sakamoto N, Kato J, Koike K. Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial. *Endoscopy* 2015; 47: 421-429 [PMID: 25590186 DOI: 10.1055/s-0034-1391228]
- Ito K, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Koshita S, Kanno Y, Ogawa T, Masu K, Hashimoto S. Clinical usefulness of double-guidewire technique for difficult biliary cannulation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2014; 26: 442-449 [PMID: 23937334 DOI: 10.1111/den.12158]
- Laquiere A, Desilets E, Belle A, Castellani P, Grandval P, Laugier R, Penaranda G, Lecomte L, Boustiere C. Double guidewire endoscopic technique, a major evolution in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Results of a retrospective study with historical controls comparing two therapeutic sequential strategies. *Dig Endosc* 2017; 29: 182-189 [PMID: 27638137 DOI: 10.1111/den.12740]
- Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI, Barkun AN. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2017; 49: 15-26 [PMID: 27997966 DOI: 10.1055/s-0042-119035]
- Yang MJ, Hwang JC, Yoo BM, Kim JH, Ryu HK, Kim SS, Kang JK, Kim MK. Wire-guided cannulation over a pancreatic stent versus double guidewire technique in patients with difficult biliary cannulation. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 150 [PMID: 26510825 DOI: 10.1186/s12876-015-0381-4]
- Miao L, Li QP, Zhu MH, Ge XX, Yu H, Wang F, Ji GZ. Endoscopic transpancreatic septotomy as a precutting technique for difficult bile duct cannulation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3978-3982 [PMID: 25852284 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3978]
- Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Beltsis A, Terzoudis S, Zavos C, Gatopoulou A, Lazaraki G, Vasiliadis T, Kountouras J. Comparison of three types of precut technique to achieve common bile duct cannulation: a retrospective analysis of 274 cases. *Dig Dis Sci* 2012; 57:

- 3286-3292 [PMID: 22714730 DOI: 10.1007/s10620-012-2271-8]
- 24 Choudhary A, Winn J, Siddique S, Arif M, Arif Z, Hammoud GM, Puli SR, Ibdah JA, Bechtold ML. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4093-4101 [PMID: 24744601 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.4093]
- 25 Pécsi D, Farkas N, Hegyi P, Balaskó M, Czimmer J, Garami A, Illés A, Mosztbacher D, Pár G, Párniczky A, Sarlós P, Szabó I, Szemes K, Szűcs Á, Vincze Á. Transpancreatic sphincterotomy has a higher cannulation success rate than needle-knife precut papillotomy - a meta-analysis. *Endoscopy* 2017; 49: 874-887 [PMID: 28609791 DOI: 10.1055/s-0043-111717]
- 26 Srivastava S, Sharma BC, Puri AS, Sachdeva S, Jain L, Jindal A. Impact of completion of primary biliary procedure on outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatographic related perforation. *Endosc Int Open* 2017; 5: E706-E709 [PMID: 28791316 DOI: 10.1055/s-0043-105494]
- 27 Yasuda I, Isayama H, Bhatia V. Current situation of endoscopic biliary cannulation and salvage techniques for difficult cases: Current strategies in Japan. *Dig Endosc* 2016; 28 Suppl 1: 62-69 [PMID: 26684083 DOI: 10.1111/den.12591]
- 28 Kim SJ, Kang DH, Kim HW, Choi CW, Park SB, Song BJ, Hong YM. Needle-knife fistulotomy vs double-guidewire technique in patients with repetitive unintentional pancreatic cannulations. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5918-5925 [PMID: 26019456 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5918]
- 29 Zou XP, Leung JW, Li YH, Yao YL, Pei QS, Wu YL, He QB, Cao J, Ding XW. Comparison of sequential pancreatic duct guidewire placement technique and needle knife precut sphincterotomy for difficult biliary cannulation. *J Dig Dis* 2015; 16: 741-746 [PMID: 26562073 DOI: 10.1111/1751-2980.12300]
- 30 Vihervaara H, Grönroos JM. Feasibility of the novel 3-step protocol for biliary cannulation--a prospective analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 161-164 [PMID: 22487632 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318247bb84]
- 31 Kim CW, Chang JH, Kim TH, Han SW. Sequential double-guidewire technique and transpancreatic precut sphincterotomy for difficult biliary cannulation. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 18-24 [PMID: 25672234 DOI: 10.4103/1319-3767.151212]
- 32 Kubota K, Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Hisatomi K, Matsuhashi N, Nakajima A. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 382-388 [PMID: 22993078 DOI: 10.1007/s00534-012-0552-4]
- 33 García-Cano J. What is the most cost-effective method for a difficult biliary cannulation in ERCP? *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 171-173 [PMID: 28215097 DOI: 10.17235/reed.2017.4863/2017]
- 34 Espinel-Díez J, Pinedo-Ramos E, Vaquero-Ayala L, Alvarez-Cuenllas B, Ojeda-Marrero V. Combined precut in difficult biliary cannulation. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 334-337 [PMID: 24090015 DOI: 10.4321/S1130-01082013000600004]
- 35 de-la-Morena-Madrigal EJ. Impact of combined precut techniques on selective biliary cannulation. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 338-344 [PMID: 24090016 DOI: 10.4321/S1130-01082013000600005]
- 36 Kim J, Ryu JK, Ahn DW, Park JK, Yoon WJ, Kim YT, Yoon YB. Results of repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography after initial biliary cannulation failure following needle-knife sphincterotomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 516-520 [PMID: 21913986 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06914.x]
- 37 Pavlides M, Barnabas A, Fernandopulle N, Bailey AA, Collier J, Phillips-Hughes J, Ellis A, Chapman R, Braden B. Repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography after failed initial precut sphincterotomy for biliary cannulation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13153-13158 [PMID: 25278710 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13153]
- 38 Colan-Hernandez J, Aldana A, Concepción M, Chavez K, Gómez C, Mendez-Bocanegra A, Martínez-Guillen M, Sendino O, Villanueva C, Llach J, Guarner-Argente C, Cárdenas A, Guarner C. Optimal timing for a second ERCP after failure of initial biliary cannulation following precut sphincterotomy: an analysis of experience at two tertiary centers. *Surg Endosc* 2017 Jan 26. [Epub ahead of print] [PMID: 28127713 DOI: 10.1007/s00464-016-5410-z]
- 39 Lu L, Tang X, Jin H, Yang J, Zhang X. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage Using Self-Expandable Metal Stent for Malignant Biliary Obstruction. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 6284094 [PMID: 28473850 DOI: 10.1155/2017/6284094]
- 40 Moole H, Bechtold ML, Forcione D, Puli SR. A meta-analysis and systematic review: Success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5154 [PMID: 28099327 DOI: 10.1097/MD.00000000000005154]
- 41 Nakai Y, Isayama H, Yamamoto N, Matsubara S, Kogure H, Mizuno S, Hamada T, Takahara N, Uchino R, Akiyama D, Takagi K, Watanabe T, Umefune G, Ishigaki K, Tada M, Koike K. Indications for endoscopic ultrasonography (EUS)-guided biliary intervention: Does EUS always come after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Dig Endosc* 2017; 29: 218-225 [PMID: 27862346 DOI: 10.1111/den.12752]
- 42 Baniya R, Upadhaya S, Madala S, Subedi SC, Shaik Mohammed T, Bachuwa G. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 67-74 [PMID: 28408850 DOI: 10.2147/CEG.S132004]
- 43 Sportes A, Camus M, Greget M, Leblanc S, Coriat R, Hochberger J, Chaussade S, Grabar S, Prat F. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy <i>versus</i> <i>i> percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 483-493 [PMID: 28567118 DOI: 10.1177/1756283X17702096]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

沈仁福, 严忠浩, 王瑾, 宁波明州医院放射科 浙江省宁波市 315000

沈仁福, 主管技师, 主要从事医学影像技术的研究.

作者贡献分布: 此课题由沈仁福设计; 研究过程由严忠浩与王瑾操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由王瑾提供; 数据分析由沈仁福与严忠浩完成; 本论文写作由沈仁福完成.

通讯作者: 沈仁福, 主管技师, 315000, 浙江省宁波市鄞州区泰安西路168号, 宁波明州医院放射科. ss8965879@163.com
电话: 0574-83009999

收稿日期: 2017-09-29

修回日期: 2017-10-25

接受日期: 2017-11-13

在线出版日期: 2017-12-18

Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver computed tomography

Ren-Fu Shen, Zhong-Hao Yan, Jin Wang

Ren-Fu Shen, Zhong-Hao Yan, Jin Wang, Department of Radiology, Mingzhou Hospital of Ningbo, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ren-Fu Shen, Supervising Technician, Department of Radiology, Mingzhou Hospital of Ningbo, 168 Tai'an West Road, Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. ss8965879@163.com

Received: 2017-09-29

Revised: 2017-10-25

Accepted: 2017-11-13

Published online: 2017-12-18

Abstract

AIM

To observe the effect of automatic exposure technique

combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver computed tomography (CT).

METHODS

From July 2016 to July 2017, 69 patients who underwent liver enhanced CT examinations were randomly divided into control group, group A, and group B (23 cases in each group), in which reconstruction was performed using filtered back projection, automatic exposure technique, and automatic exposure technique combined with iterative reconstruction (strength 3), respectively. The CT values of different parts in CT images, subjective evaluation, objective evaluation, and radiation dose were comparatively analyzed in the three groups.

RESULTS

There was no significant difference in the CT values of the liver, portal vein, and paraspinal muscles in the three groups ($P > 0.05$). The subjective evaluation indexes (such as visibility, pixel performance, and overall diagnostic confidence) of CT images in groups A and B were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the scores of group B were significantly higher than those of group A ($P < 0.05$). The noise intensity of groups A and B was significantly lower than that of the control group, while the signal to noise ratio and contrast to noise ratio were significantly higher than those in the control group, with group B performing significantly better than group A ($P < 0.05$). The radiation doses in groups A and B were $8.57 \text{ mSv} \pm 0.86 \text{ mSv}$ and $6.92 \text{ mSv} \pm 0.51 \text{ mSv}$, respectively, which were significantly lower than that in the control group.

CONCLUSION

In liver CT examination, using automatic exposure

technology combined with iterative reconstruction technology can significantly improve the image quality and reduce radiation dose effectively.

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

Key Words: Liver; Computed tomography reconstruction; Iterative reconstruction; Radiation dose

Shen RF, Yan ZH, Wang J. Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver computed tomography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3155-3160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3155>

摘要

目的

评价应用自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏计算机断层扫描(computed tomography, CT)辐射剂量的影响。

方法

选择于2016-06/2017-06间在宁波明州医院行肝脏CT增强扫描和重建检查的69例患者, 采用随机数表法将患者分为对照组、A组和B组, 对照组采用常规滤波反投影技术进行重建, A组使用自动曝光技术, B两组采用自动曝光联合迭代重建模式(迭代次数3次)。比较3组患者CT图像中不同部位的CT值、主观评价、客观评价和患者接受的辐射剂量。

结果

3组患者CT图像中肝实质、门静脉和椎旁肌等部位的CT值间不存在明显的统计学差异($P>0.05$)。A组和B组患者CT图像的图像噪声、小解剖结构的可视性、像素化表现和整体诊断信心等主观质量评价指标均明显高于对照组($P<0.05$)。其中, B组的评分明显高于A组($P<0.05$)。A组和B组患者CT图像噪声强度明显低于对照组, 信噪比和对比噪声比明显高于对照组, 其中B组较A组更为显著($P<0.05$)。A组和B组患者的辐射剂量分别为 $8.57\text{ mSv} \pm 0.86\text{ mSv}$ 和 $6.92\text{ mSv} \pm 0.51\text{ mSv}$, 明显低于对照患者的 $11.32\text{ mSv} \pm 1.01\text{ mSv}$ ($P<0.05$)。

结论

在肝脏CT检查中应用自动曝光技术结合迭代法重建技术能够明显提高图像质量, 有效降低患者的辐射剂量。

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

关键词: 肝脏; CT重建; 迭代重建; 辐射剂量

核心提要: 本研究通过对比应用传统的滤波反投影技术与应用自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏进行计算机断层扫描重建的图像清晰度与患者所接受的辐射剂量, 探究在尽量降低患者所受辐射剂量的情况下提高图像质量的新方法。

沈仁福, 严忠浩, 王瑾. 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(35): 3155-3160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3155>

0 引言

电子计算机断层扫描(computed Tomography, CT)是临床常用辅助检查, 随着电子技术和图像处理技术的进步, CT重建在临床诊断和治疗评估中的作用日益重要, CT检查的使用率较以往明显升高(约占成像检查的40%左右)^[1]。随着CT使用率的提高, CT所造成的电离辐射量显著增高, 研究^[2]显示, CT检查造成的辐射剂量约占公众诊断性检查所受辐射剂量的67%以上, 其中CT增强扫描和重建所产生的剂量普遍超过10 mSv, 而具有10 mSv有效剂量的成人腹部检查会增加致癌风险1/2000^[3]。控制CT球管的电压和电流是控制CT辐射量的主要方法, 但较低的电流和电压可能造成图像清晰度的下降; 自动曝光技术是根据扫描部位自动选择电压和电流的技术, 而迭代重建(iterative reconstruction, IR)是一种新的重建算法, 可以使用低电压/电流图像进行重建^[4]。自动曝光技术和IR联合在肝脏CT中应用的图像质量以及辐射剂量尚缺乏大量研究报道, 为此, 宁波明州医院对69例患者进行了一项随机对照实验, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择于2016-06/2017-06间在宁波明州医院行肝脏CT增强扫描和重建检查的69例患者, 采用随机数表法将患者分为对照组、A组和B组, 3组患者的一般资料间不存在统计学差异($P>0.05$, 表1)。研究方案报经本院伦理学委员会审议通过, 并与患者本人或其家属签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 扫描和重建方法: 所有患者均采用64排螺旋CT(美国GE公司, 型号Optima CT660)进行扫描, 扫描范围自膈顶至肝脏下缘, 扫描层厚1 mm, 螺距0.6。对照组球管电压120 kV, 电流150 mAs; A组和B组采用自动曝光模式, A组球管电压120 kV, 电流120 mAs, B组球管电压120 kV, 电流100 mAs。在进行平扫后, 经患者肘正中静脉快速注入1.4 mL/kg的碘比醇注射液

表 1 3组患者一般资料间的对比 ($n = 23$)

分组	年龄(岁)	性别(n (%))		身高(cm)	BMI(kg/m^2)	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)
		男性	女性				
对照组	46.31 \pm 7.21	12 (52.17)	11 (47.83)	167.72 \pm 5.47	24.34 \pm 2.01	75.86 \pm 6.35	15.53 \pm 2.16
A组	44.86 \pm 7.12	13 (56.52)	10 (43.48)	168.61 \pm 5.20	24.66 \pm 2.05	76.64 \pm 8.07	15.51 \pm 2.64
B组	47.13 \pm 8.03	11 (47.83)	12 (52.17)	166.46 \pm 6.30	24.92 \pm 2.16	72.29 \pm 7.12	16.29 \pm 1.56
统计量	0.578	0.348		0.832	0.451	2.377	0.97
P 值	0.581	0.84		0.44	0.629	0.101	0.385

BMI: 体质指数。

表 2 3组患者CT图像中各部位CT值的对比 ($n = 23$)

分组	肝脏实质	门静脉	椎旁肌
对照组	111.3 \pm 19.7	216.0 \pm 40.8	61.1 \pm 11.8
A组	115.4 \pm 20.7	234.1 \pm 44.2	64.5 \pm 11.6
B组	115.1 \pm 20.8	232.3 \pm 44.4	64.4 \pm 11.8
F 值	0.289	1.252	0.932
P 值	0.750	0.293	0.399

CT: 计算机断层扫描。

表 3 3组患者CT图像的主观质量评价 ($n = 23$)

分组	图像噪声	小解剖结构的可视性	像素化表现	整体诊断信心
对照组	3.01 \pm 0.91	3.13 \pm 1.08	1.62 \pm 0.67	3.32 \pm 1.02
A组	3.86 \pm 0.53 ^a	3.81 \pm 0.65 ^a	1.97 \pm 0.60 ^a	3.95 \pm 0.56 ^a
B组	4.13 \pm 0.43 ^{ac}	4.20 \pm 0.43 ^{ac}	2.23 \pm 0.51 ^{ac}	4.33 \pm 0.49 ^{ac}
F 值	18.219	11.412	8.048	11.253
P 值	<0.001	<0.001	0.004	<0.001

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs A组相比。CT: 计算机断层扫描。表 4 3组患者CT图像质量的客观质量评价 ($n = 23$)

分组	噪声	CNR	SNR	
			肝实质	门静脉
对照组	13.5 \pm 2.6	12.0 \pm 3.9	8.7 \pm 2.5	17.0 \pm 4.8
A组	12.0 \pm 2.4 ^a	15.0 \pm 5.9 ^a	10.5 \pm 3.2 ^a	21.0 \pm 6.8 ^a
B组	8.8 \pm 2.7 ^{ac}	21.0 \pm 7.9 ^{ac}	14.0 \pm 4.4 ^{ac}	28.0 \pm 9.3 ^{ac}
F 值	19.591	2.888	14.685	13.732
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs A组相比。CNR: 对比噪声比; SNR: 信噪比; CT: 计算机断层扫描。

(美国加柏, 国药准字H20040542, 30 g: 100 mL, 批号: 2016031526), 分别于注入后30、60和120 s进行动脉

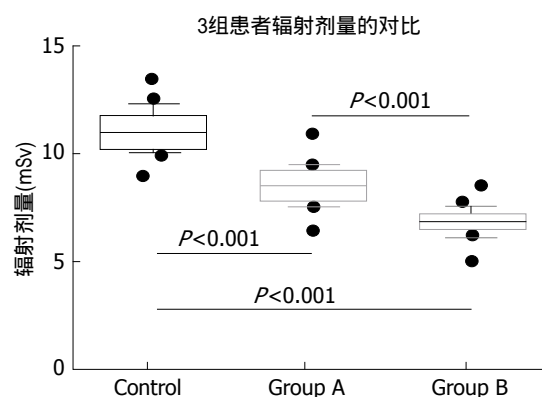


图 1 3组患者辐射剂量间的对比。

期、门静脉期和延迟期扫描。扫描图像传输至GE工作站, 对照组和A组采用常规滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)对数据进行重建; B组采用IR模式进行重建, 迭代次数分别为3次。患者CT检查期间的辐射剂量测定采用热释光计量仪进行测量。

1.2.2 评价指标: 比较3组患者CT图像中不同部位的CT值、主观评价、客观评价和患者接受的辐射剂量。患者辐射剂量的测定: 在进行CT检查前于患者胸前佩戴热释光计量仪, 检查结束后对计量仪进行读数, 结果等效为患者所接受的全身剂量。

在CT扫描的门静脉期测量门静脉、肝实质和椎旁肌的平均CT值(Hu值): 门静脉CT值由门静脉汇合水平的选择一个感兴趣部位(region of interest, ROI)进行测量; 肝脏CT值分别对左肝叶内侧段、外侧段、右肝叶前段和后段4个ROI进行测量并取平均值; 椎旁肌的CT由门静脉汇合水平的左右两侧2个ROI的平均值得出。

图像质量的主观评价由2名放射科主治医师进行评价, 且对图像的CT参数和重建方法不知情; 主观CT图像评价包括图像噪声, 小解剖结构的可视性, 像素化表现和整体诊断信心。用5分法(1: 不可接受的图像噪声; 2: 高于平均噪声; 3: 平均图像噪声; 4: 小于平均噪声; 5: 最小图像噪声)来评估主观图像噪声; 小的解剖结构(如肝内小脉管系统)的可视性使用5分法(1: 不可

接受的可视化; 2: 次优可见度; 3: 可接受的可见度; 4: 高于平均可见度; 5: 优秀可视化)进行分级. 使用3分法(1: 不存在; 2: 存在但不影响解释; 3: 存在并影响图像解释)对像素图像表现进行分级, 并使用5分法评估整体诊断置信度(1: 不可接受的诊断图像质量; 2: 次诊断信心; 3: 平均信心; 4: 优于平均值; 5: 完全自信)^[5].

客观评价: 计算平均图像噪声(mean image noise, MD)、信噪比(signal to noise ratio, SNR)及对比噪声比(contrast to noise ratio, CNR). $SNR_{\text{肝实质}} = \text{肝实质ROI平均CT值}/MD$; $SNR_{\text{门静脉}} = \text{门静脉ROI的CT值}/MD$; $CNR = (\text{肝实质ROI平均CT值} - \text{椎旁肌ROI的CT值})/MD$ ^[6].

统计学处理 采用SPSS22.0进行数据处理, 计量资料首先进行正态性检验, 服从正态分布的计量资料以 $\text{mean} \pm SD$ 的形式表示, 组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 t 检验. 计数资料采用 $n(\%)$ 的形式表示, χ^2 检验比较组间差异. 所有检验均为双侧假设检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$. 当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者CT图像中各部位CT值的对比 3组患者CT图像中肝实质、门静脉和椎旁肌等部位的CT值间不存在明显的统计学差异($P > 0.05$, 表2).

2.2 3组患者CT图像的主观质量评价 A组和B组患者CT图像的图像噪声、小解剖结构的可视性、像素化表现和整体诊断信心等主观质量评价指标均明显高于对照组($P < 0.05$), 其中, B组的评分明显高于A组($P < 0.05$, 表3).

2.3 3组患者CT图像质量的客观质量评价 A组和B组患者CT图像噪声强度明显低于对照组, SNR和CNR明显高于对照组, 其中B组较A组更为显著($P < 0.05$, 表4).

2.4 3组患者辐射剂量间的对比 A组和B组患者的辐射剂量分别为 $8.57 \text{ mSv} \pm 0.86 \text{ mSv}$ 和 $6.92 \text{ mSv} \pm 0.51 \text{ mSv}$, 明显低于对照组患者的 $11.32 \text{ mSv} \pm 1.01 \text{ mSv}$ ($P < 0.05$, 图1).

3 讨论

作为一种具有放射性的检查方式, CT具有一定的电离辐射剂量, 尽管常规CT检查的辐射剂量远低于造成急性放射性损伤的阈值, 但基于线性非阈值的理念, 即使小剂量的电离辐射也可能有致癌风险^[7]. 因此, 尽可能低的辐射剂量(即在尽可能低的辐射剂量下, 保证足够诊断的图像质量和诊断准确性)原则得到普遍认可^[8]. CT重建的扫描时间长, 接受辐射的剂量较大; 通过利用自动选择电压和电流的自动曝光技术与利用新的算法降低重建图像所需的最低剂量^[9], 是目前研究的热点.

本研究通过对比采用常规扫描模式、自动曝光模

式和自动曝光联合IR三种扫描方式下患者的CT图像质量, 结果显示, 3组患者CT扫描图像中肝实质、门静脉和椎旁肌等部位的CT值间不存在明显的统计学差异; 而A组和B组患者CT图像的图像噪声、小解剖结构的可视性、像素化表现和整体诊断信心等主观质量评价指标均明显高于对照组($P < 0.05$), 其中, 联合应用自动曝光和IR的B组明显高于A组($P < 0.05$). 图像噪声强度、SNR和CNR是评价CT图像质量的常用客观指标, 通过对比目标组织、周围参考组织和噪声点的CT值以及相对比, 可以排除主观评价中的人为因素, 信度和效度较高^[10]. 本研究显示, A组和B组患者CT图像噪声强度明显低于对照组, SNR和CNR明显高于对照组, 其中B组较A组更为显著($P < 0.05$). 在保证图像质量的前提下, 患者CT检查所受辐射剂量也得到了明显的降低: A组和B组患者的辐射剂量分别为 $8.57 \text{ mSv} \pm 0.86 \text{ mSv}$ 和 $6.92 \text{ mSv} \pm 0.51 \text{ mSv}$, 明显低于对照组患者的 $11.32 \text{ mSv} \pm 1.01 \text{ mSv}$ ($P < 0.05$).

自动曝光控制(automatic exposure control, AEC)也被称自动管电流调制技术软件, 在扫描定位像的基础上, AEC依据扫描部位的尺寸及其衰减特性, 在不同轴线上自动调节管电流, 对不同患者不同部位做好最佳剂量分布^[11,12]. 与传统的CT扫描FBP算法不同, IR技术通过一种基于矩阵代数模型选择性地识别组织信号并去除反射、折射和韧致辐射产生的图像噪声^[13], 使在低辐射剂量的条件下保证了更好的空间分辨率^[14]. 这一类型的算法可以根据每条X射线的投影进行前向投影和反投影, 并根据前向投影和反投影间的差值(即迭代)进一步优化该方向投影的估计值^[14,15]; 经过多次迭代(一般为1-5次)后, 可以更真实地反应初始X射线与目标的三维关系, 利于去除伪影和杂波^[16]; 而多次迭代后还可以降低单次迭代分布不均的弊端, 进一步提高对图像噪声的识别能力^[17,18]. 得益于AEC联合IR良好的图像质量和冲减速度, CT检查中的电压和电流设置明显降低, 辐射剂量随之大幅减少45%-60%以上^[19,20].

总之, 在肝脏CT检查中应用自动曝光技术结合迭代法重建技术能够明显提高图像质量, 有效降低患者的辐射剂量.

文章亮点

背景资料

随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)在辅助检查中使用率的日益提高, CT所造成的电离辐射量显著增高, 其中, CT检查造成的辐射剂量约占公众诊断性检查所受辐射剂量的67%以上, 而CT增强扫描和

重建所产生的剂量普遍超过10 mSv. 肝癌以及其他肝脏疾病患者常需要动态复查CT, 所接受的剂辐射量明显高于一般患者, 急需新的CT检查和呈现技术, 降低患者的辐射剂量值.

研发前沿

目前, 通过技术手段降低患者的辐射剂量的方式有两种: 一是应用自动调节球管电压和电流的技术来减少直接辐射剂量(即自动曝光技术), 该技术可以通过自动优化球管射线强度来降低操作因素造成的额外辐射剂量; 二是应用新的数学模型选择性地识别组织信号并去除反射、折射和韧致辐射产生的图像噪声, 保证在低辐射剂量的条件下获得更好的空间分辨力.

相关报道

目前自动曝光技术已在大多数新型CT设备中推广应用, 不仅减轻了操作人员的工作量, 提高了检查效率, 也明显降低了患者的辐射剂量; 迭代重建(iterative reconstruction, IR)技术则可以通过迭代计算优化图像质量, 且经过多次迭代后, 能够有效去除伪影和杂波造成的图像噪声, 使得在低剂量下的图像质量得到保证.

创新盘点

曝光技术和IR技术, 并对比了不同迭代次数下图像质量和所需辐射剂量的差异, 国内外相关研究较少, 具有较高的创新性.

应用要点

针对需要多次复查CT的患者, 综合利用自动曝光技术和IR技术能够在保证患者图像质量的前提下有效降低患者所受辐射剂量. 对于不同检查需求的患者可以在应用自动曝光技术的基础上, 选择不同的迭代次数, 进一步优化图像.

名词解释

自动曝光技术: 也称自动管电流调制技术软件, 是在扫描定位像的基础上, 依据扫描部位的尺寸及其衰减特性, 在不同轴线上自动调节管电流, 对不同患者不同部位做好最佳剂量分布的技术. IR技术: 基于矩阵代数模型(IR算法)选择性地识别组织信号并去除反射、折射和韧致辐射产生的图像噪声, 在投影数据域及图像数据域进行迭代运算, 并采用统计学模型以及CT系统模型进行对比校正, 最终得到低噪声高分辨的CT图像.

同行评价

本文通过两种CT技术的联合应用有效提高了重建图

像质量并有效降低患者所受辐射剂量具有较高的可操作性和实用性, 为腹部CT检查, 特别是动态复查提供了一条新的思路.

同行评议者

林香春, 副教授, 主任医师, 北京大学国际医院消化内科; 彭松林, 副教授, 主任医师, 中国医科大学附属盛京医院肝胆外科; 吴灵飞, 教授, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科

4 参考文献

- Chen J, Einstein AJ, Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Ting HH, Shah ND, Nasir K, Nallamothu BK. Cumulative exposure to ionizing radiation from diagnostic and therapeutic cardiac imaging procedures: a population-based analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 702-711 [PMID: 20619569 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.014]
- Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, Greenlee RT, Kruger RL, Hornbrook MC, Roblin D, Solberg LI, Vanneman N, Weinmann S, Williams AE. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *JAMA* 2012; 307: 2400-2409 [PMID: 22692172 DOI: 10.1001/jama.2012.5960]
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360 [PMID: 23694687]
- Zhang X, Li S, Liu W, Huang N, Li J, Cheng L, Xu K. Double-low protocol for hepatic dynamic CT scan: Effect of low tube voltage and low-dose iodine contrast agent on image quality. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4004 [PMID: 27368012 DOI: 10.1097/MD.0000000000004004]
- Marin D, Nelson RC, Schindera ST, Richard S, Youngblood RS, Yoshizumi TT, Samei E. Low-tube-voltage, high-tube-current multidetector abdominal CT: improved image quality and decreased radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction algorithm--initial clinical experience. *Radiology* 2010; 254: 145-153 [PMID: 20032149 DOI: 10.1148/radiol.09090094]
- Hashimoto J, Abe S, Ishimori Y, Monma M, Tsumuraya A, Miyauchi K. Proposal of a New Index Based on Signal-to-Noise Ratio for Low-contrast Detectability in Computed Tomographic Imaging. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2017; 73: 537-547 [PMID: 28724865 DOI: 10.6009/jjrt.2017_JSRT_73.7.537]
- Greffier J, Macri F, Larbi A, Fernandez A, Khasanova E, Pereira F, Mekkaoui C, Beregi JP. Dose reduction with iterative reconstruction: Optimization of CT protocols in clinical practice. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96: 477-486 [PMID: 25797211 DOI: 10.1016/j.diii.2015.02.007]
- Raman SP, Johnson PT, Deshmukh S, Mahesh M, Grant KL, Fishman EK. CT dose reduction applications: available tools on the latest generation of CT scanners. *J Am Coll Radiol* 2013; 10: 37-41 [PMID: 23290672 DOI: 10.1016/j.jacr.2012.06.025]
- 化晓宇, 苏冠琴. 迭代重建技术在肺部CT的临床应用. 中华临

- 床医师杂志(电子版) 2014; 8: 3686-3689 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.20.022]
- 10 Song JS, Choi EJ, Kim EY, Kwak HS, Han YM. Attenuation-based automatic kilovoltage selection and sinogram-affirmed iterative reconstruction: effects on radiation exposure and image quality of portal-phase liver CT. *Korean J Radiol* 2015; 16: 69-79 [PMID: 25598675 DOI: 10.3348/kjr.2015.16.1.69]
- 11 Wallace AN, Vyhmeister R, Bagade S, Chatterjee A, Hicks B, Ramirez-Giraldo JC, McKinstry RC. Evaluation of the use of automatic exposure control and automatic tube potential selection in low-dose cerebrospinal fluid shunt head CT. *Neuroradiology* 2015; 57: 639-644 [PMID: 25779098 DOI: 10.1007/s00234-015-1508-6]
- 12 Kim SC, Lee HK, Lee YS, Cho JH. Evaluation of automatic exposure control system chamber for the dose optimization when examining pelvic in digital radiography. *J Xray Sci Technol* 2015; 23: 321-330 [PMID: 26410466 DOI: 10.3233/XST-150492]
- 13 Ott JG, Becce F, Monnin P, Schmidt S, Bochud FO, Verdun FR. Update on the non-prewhitening model observer in computed tomography for the assessment of the adaptive statistical and model-based iterative reconstruction algorithms. *Phys Med Biol* 2014; 59: 4047-4064 [PMID: 24990844 DOI: 10.1088/0031-9155/59/4/4047]
- 14 王海燕, 咎志生, 赵斌, 闫欣. SAFIRE与FBP重建法对CT图像噪声及扫描剂量影响的比较研究. *医学影像学杂志* 2013; 23: 473-476 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2013.03.042]
- 15 Greffier J, Pereira F, Macri F, Beregi JP, Larbi A. CT dose reduction using Automatic Exposure Control and iterative reconstruction: A chest paediatric phantoms study. *Phys Med* 2016; 32: 582-589 [PMID: 27056436 DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.03.007]
- 16 Greffier J, Fernandez A, Macri F, Freitag C, Metge L, Beregi JP. Which dose for what image? Iterative reconstruction for CT scan. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 1117-1121 [PMID: 23796396 DOI: 10.1016/j.diii.2013.03.008]
- 17 Yu MH, Lee JM, Yoon JH, Baek JH, Han JK, Choi BI, Flohr TG. Low tube voltage intermediate tube current liver MDCT: sinogram-affirmed iterative reconstruction algorithm for detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 23-32 [PMID: 23789655 DOI: 10.2214/AJR.12.10000]
- 18 Ning P, Zhu S, Shi D, Guo Y, Sun M. X-ray dose reduction in abdominal computed tomography using advanced iterative reconstruction algorithms. *PLoS One* 2014; 9: e92568 [PMID: 24664174 DOI: 10.1371/journal.pone.0092568]
- 19 Takahashi EA, Kohli MD, Teague SD. A Practice Quality Improvement Project: Reducing Dose of Routine Chest CT Imaging in a Busy Clinical Practice. *J Digit Imaging* 2016; 29: 622-626 [PMID: 26992381 DOI: 10.1007/s10278-016-9877-x]
- 20 赵君禄, 聂关伟, 王猛, 郑立冬, 任庆云. 自动曝光技术结合迭代重建技术降低肝脏CT辐射剂量的可行性分析. *山东医药* 2016; 56: 35-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.013]

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》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)

四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

周常富, 纪金星, 上饶市广丰区皮肤病性病防治所消化内科 江西省上饶市 334600

周常富, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由周常富与纪金星共同完成.

通讯作者: 周常富, 副主任医师, 334600, 江西省上饶市广丰区永丰街道丰溪路286号, 上饶市广丰区皮肤病性病防治所消化内科. apple007@163.com
电话: 0793-8225338

收稿日期: 2017-10-25

修回日期: 2017-11-15

接受日期: 2017-11-18

在线出版日期: 2017-12-18

Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary system diseases

Chang-Fu Zhou, Jin-Xing Ji

Chang-Fu Zhou, Jin-Xing Ji, Department of Gastroenterology, Guangfeng District Skin and Sexually Disease Prevention and Treatment Station, Shangrao 334600, Jiangxi Province, China.

Correspondence to: Chang-Fu Zhou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangfeng District Skin And Sexually Disease Prevention and Treatment Station, 286 Fengxi Road, Yongfeng Street, Guangfeng District, Shangrao 334600, Jiangxi Province, China. apple007@163.com

Received: 2017-10-25

Revised: 2017-11-15

Accepted: 2017-11-18

Published online: 2017-12-18

Abstract

AIM

To assess the clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary system diseases.

METHODS

Two hundred and seventy patients with benign and malignant hepatobiliary system diseases (hepatolithiasis, liver abscess, choledocholithiasis, cholecystitis, primary hepatocellular carcinoma, and cholangiocarcinoma) treated at our hospital from February 2015 to February 2017 were included. The levels of α -fetoprotein (AFP), carcino-embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen19-9 (CA19-9), and cancer antigen 125 (CA125) were detected in all patients by enzyme linked immunosorbent assay, and their value in disease diagnosis and curative effect monitoring was assessed.

RESULTS

There was no significant difference in serum levels of tumor markers between the normal control group and the benign liver disease group ($P > 0.05$). The levels of tumor markers in the malignant hepatobiliary disease group were significantly higher than those in the benign liver disease group ($P < 0.05$). In malignant liver diseases, the sensitivity, specificity, and accuracy of AFP were the highest among all single detections; compared with single detection, the sensitivity of combined detection was increased significantly ($P < 0.05$), but the specificity and accuracy were decreased ($P > 0.05$). In malignant biliary diseases, the sensitivity, specificity, and accuracy of CA19-9 were the highest among all single detections; compared with single

detection, the sensitivity of combined detection was increased significantly ($P < 0.05$), but the specificity and accuracy were decreased ($P > 0.05$). Compared with the values before treatment, the levels of AFP, CEA, CA19-9, and CA125 in patients with malignant hepatobiliary diseases significantly decreased after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with single detection, the combined detection of tumor markers can significantly improve the value of diagnosis and curative effect monitoring in benign and malignant diseases of the hepatobiliary system.

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

Key Words: Benign and malignant hepatobiliary system diseases; Tumor markers; Diagnosis; Efficacy monitoring

Zhou CF, Ji JX. Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3161-3166 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3161>

摘要

目的

探讨四种常见肿瘤标记物在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值。

方法

选取2015-02/2017-02在上饶市广丰区皮肤病性病防治所诊治的270例肝胆系统良恶性疾病(肝内胆管结石、肝脓肿、胆总管结石、胆囊炎、原发性肝细胞性肝癌、肝胆管细胞癌等)患者作为研究对象。应用酶联免疫法检测所有患者入院时甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原19-9(carbohydrate antigen, CA19-9)和癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)的水平, 并分析其在疾病中的诊断及疗效监测价值。

结果

健康正常对照组与肝胆良性疾病组各肿瘤标志物差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝胆恶性疾病组各肿瘤标志物均明显高于肝脏良性疾病组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在肝脏恶性疾病中: AFP的单项检测的灵敏度、特异度及正确率均居首位; 与单项检测比较, 联合检测的灵敏度明显升高($P < 0.05$), 但特异度及正确率相对降低($P > 0.05$)。在胆道恶性疾病中, CA19-9单项检测的灵敏度、特异度及正确率均居首位; 与单项检测比较, 联合检测的灵敏

度明显升高($P < 0.05$), 但特异度及正确率相对降低($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后肝胆恶性疾病患者的AFP、CEA、CA19-9及CA125明显下降, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

与单项检测比较, 肿瘤标记物联合检测可明显提高肝胆系统良恶性疾病的诊断及疗效监测价值。

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

关键词: 肝胆系统良恶性疾病; 肿瘤标记物; 诊断; 疗效监测

核心提要: 本文通过收集大量肝胆系统良恶性疾病患者的四种肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖抗原19-9及癌抗原125)检测结果, 分析单项检测和联合检测在灵敏度、特异度及正确率上的区别, 为四种肿瘤标志物在肝胆系统良恶性疾病诊断提供更多的理论依据。

周常富, 纪金星. 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(35): 3161-3166 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3161>

0 引言

肝胆系统是消化系统重要的组成部分, 在人体新陈代谢上占有重要的位置, 一旦出现问题, 将给患者的身体和生活带来沉重的负担。近年, 有数据显示, 我国肝胆系统良恶性疾病发生率明显上升, 以恶性疾病更为明显, 在所有恶性疾病中排名靠前, 引起重视^[1]。其诊断方法也随之进步, 尽管如此, 血清肿瘤标记物检测仍然是肝胆系统疾病的诊断及疗效监测的重要方法^[2]。肝胆系统常见的肿瘤标记物包括甲胎蛋白(α fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)和癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)等。研究^[3,4]表明, 单项标记物检测在肝胆系统疾病的检测上存在偏倚, 其特异性和敏感性相对较低, 在疾病的诊断上存在一定的局限性。为了提高肝胆系统诊断效率, 为患者提供更好的治疗方案, 本研究通过对2015-02/2017-02在上饶市广丰区皮肤病性病防治所诊治的270例肝胆系统良恶性疾病患者进行AFP、CEA、CA19-9及CA125 4种肿瘤标记物的联合检测, 探讨其在肝胆系统良恶性疾病中的临床诊疗价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-02在上饶市广丰区皮肤病

性病防治所诊治的270例肝胆系统良恶性疾病(肝内胆管结石、肝脓肿、胆总管结石、胆管炎、原发性肝细胞性肝癌、肝胆管细胞癌等)患者作为研究对象, 其中肝胆良性疾病组112例: 肝内胆管结石68例, 肝脓肿44例, 其中男性78例, 女性34例, 平均年龄 46.23 ± 7.89 岁; 肝胆恶性疾病组75例: 原发性肝细胞性肝癌48例、肝内胆管细胞癌27例, 其中男性43例, 女性32例, 平均年龄 45.72 ± 6.27 岁; 胆道良性疾病组67例: 胆总管结石38例, 胆管炎29例, 其中男性42例, 女性25例, 平均年龄 48.27 ± 7.04 岁; 胆道恶性疾病组16例: 肝外胆管细胞癌16例, 其中男性10例, 女性6例, 平均年龄 44.56 ± 6.82 岁。所有病例均经临床症状、实验室检查、影像学检查或病理检查确诊。此外, 还选取了40名健康自愿者作为健康正常对照组。所有恶性肿瘤患者首诊为本院, 且均在本院进行手术治疗, 无外院治疗史, 本文的“治疗后”指代“手术治疗后”。

1.2 方法

1.2.1 标本收集及检测: 所有患者所抽取血液均为空腹状态5 mL, 置于含EDTA抗凝剂的真空管, 自然静置20 min, 5000 rpm离心5 min分离血清, 取血清进行检测, 忌过分震荡, 避免溶血, 剔除严重脂血、黄疸标本, 标本须保留1 wk。应用酶联免疫法(ELISA)检测AFP、CEA、CA19-9和CA125。所有试剂盒(购于上海酶联生物科技有限公司)在产品保质期内使用, 具体实验操作和结果报告严格按说明书执行, 实验过程及结果严格遵循质控原则。

具体操作步骤: (1)解冻: 将试剂盒及检测样本从冷藏环境取出后常温静置30 min后方可进行以下实验; (2)加样: 设置阳性、阴性对照各2孔, 并设空白对照1孔, 向每孔微量酶标包被板加入待检样本50 μ L并混匀; (3)温育: 用封板膜封板后置37 $^{\circ}$ C温育30 min; (4)洗涤: 撕掉封板膜并弃去液体, 甩干, 后向每孔中加入适量洗涤液, 静置30 s后, 弃液, 重复5次, 拍板; (5)加酶: 每孔加入酶标试剂50 μ L, 空白孔除外; (6)再次温育, 同步步骤(3); (7)再次洗涤, 同步步骤(4); (8)显色: 每孔先加入显色剂A 50 μ L, 再加入显色剂B 50 μ L, 震荡混匀, 37 $^{\circ}$ C避光显色15 min; (9)终止: 每孔加终止液50 μ L以终止反应; (10)测定: 以空白对照组调零, 选择450 nm波长依序测量各孔的吸光度(OD值), 此步骤须在加终止液后15 min内进行。

在本研究中, 酶联免疫吸附法的低值、中值和高值的批内和批间变异系数分别为6.5%、5.6%、5.3%、5.8%、5.3%、4.9%。

1.2.2 观察指标: 所有患者入院时及治疗后均做了血清

AFP、CEA、CA19-9和CA125的检测。

1.2.3 评判方法: AFP参考值: 0-25 ng/mL; CEA参考值: 0-5 ng/mL; CA19-9参考值: 0-37 U/mL; 和CA125参考值: 0-35 U/mL; 单项检测时结果大于参考值最大值即判断为阳性, 在参考值范围内则为阴性; 联合检测时, 任一项检测结果大于参考值最大值即判断为阳性, 所有结果在参考值范围内则为阴性。灵敏度 = 真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) $\times 100\%$; 特异度 = 真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$; 正确率 = 正确判断为阳性人数/真阳性人数 $\times 100\%$ 。

统计学处理 本研究所有数据均采用SPSS19.00统计学软件进行分析, 肿瘤标志物浓度为计量资料, 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验进行比较; 肿瘤标志物对疾病诊断的灵敏度、特异度及正确率为计数资料, 用率(%)表示, 采用 χ^2 检验进行比较; 采用秩和检验分析肿瘤标志物与临床特征之间的关系; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标志物在肝胆良恶性疾病诊断中的比较分析 健康正常对照组与肝胆良性疾病组各肿瘤标志物差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝胆恶性疾病组各肿瘤标志物均明显高于肝胆良性疾病组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.2 肿瘤标志物在肝胆恶性疾病诊断中的诊断价值 在肝胆恶性疾病中: AFP的单项检测的灵敏度、特异度及正确率均居首位; 与单项检测比较, 联合检测的灵敏度明显升高($P < 0.05$), 但特异度及正确率相对降低($P > 0.05$)。在胆道恶性疾病中, CA19-9单项检测的灵敏度、特异度及正确率均居首位; 与单项检测比较, 联合检测的灵敏度明显升高($P < 0.05$), 但特异度及正确率相对降低($P > 0.05$, 表2)。

2.3 肿瘤标志物在肝胆恶性疾病疗效监测中的结果分析 与治疗前比较, 治疗后肝胆恶性疾病患者的AFP、CEA、CA19-9及CA125明显下降, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

肿瘤标志物是因其特征性存在于恶性肿瘤细胞而命名, 不同器官, 其代表性肿瘤标志物也不尽相同。肝胆系统的肿瘤标志物包括AFP、CEA、CA125及CA19-9等, 他们不仅可在肝胆恶性疾病中异常升高, 在某些良性疾病中亦可升高, 但两者差异相差甚大^[5,6]。不同肿瘤标志物, 其指示的肿瘤也不尽相同。AFP是诊断及监测肝癌预后的首选标志物, 其敏感性为60%-70%, 但对

表 1 肿瘤标志物在肝胆良恶性疾病诊断中的比较分析 (mean ± SD)

分组	n	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)
健康正常对照组	40	8.17 ± 2.85	2.42 ± 0.35	9.44 ± 2.79	9.08 ± 1.79
肝脏良性疾病组	112	10.63 ± 4.26 ¹	2.62 ± 0.69 ¹	11.26 ± 3.84 ¹	9.27 ± 2.05 ¹
肝脏恶性疾病组	75	358.03 ± 103.17 ²	68.95 ± 15.29 ²	82.62 ± 17.94 ²	73.73 ± 14.58 ²
胆道良性疾病组	67	7.93 ± 2.16 ³	2.05 ± 0.74 ³	10.52 ± 2.53 ³	9.42 ± 2.06 ³
胆道恶性疾病组	16	118.67 ± 33.86 ⁴	52.88 ± 8.84 ⁴	302.58 ± 45.02 ⁴	81.18 ± 15.87 ⁴

¹肝脏良性组与健康组比较: AFP: $t = 1.96, P = 0.23$; CEA: $t = 2.08, P = 0.27$; CA19-9: $t = 1.99, P = 0.24$; CA125: $t = 0.72, P = 0.69$; ²肝脏良性组与恶性组比较: AFP: $t = 43.65, P = 0.00$; CEA: $t = 45.90, P = 0.00$; CA19-9: $t = 40.77, P = 0.00$; CA125: $t = 46.17, P = 0.00$; ³胆道良性组与健康组比较: AFP: $t = 0.78, P = 0.48$; CEA: $t = 0.88, P = 0.45$; CA19-9: $t = 1.77, P = 0.09$; CA125: $t = 0.71, P = 0.55$; ⁴胆道良性组与恶性组比较: AFP: $t = 26.03, P = 0.00$; CEA: $t = 44.81, P = 0.00$; CA19-9: $t = 50.01, P = 0.00$; CA125: $t = 33.76, P = 0.00$; AFP: 甲胎蛋白; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖链抗原19-9; CA125: 糖链抗原125.

表 2 肿瘤标志物在肝胆恶性疾病诊断中的诊断价值

指标	肝脏恶性疾病诊断			胆道恶性疾病诊断		
	灵敏度(%)	特异度(%)	正确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	正确率(%)
AFP	55.36	89.15	83.45	37.37	43.83	32.48
CEA	19.53	75.30	73.47	28.74	66.05	56.39
CA19-9	13.57	66.84	58.86	84.76	70.05	65.59
CA125	48.25	83.05	79.42	46.34	60.37	57.54
AFP+CEA	63.29 ¹	72.18 ¹	73.21 ¹	53.62 ¹	40.05 ¹	57.74 ¹
AFP+CEA+CA19-9	78.34 ²	65.72 ²	57.69 ²	88.77 ²	39.18 ²	76.26 ²
AFP+CEA+CA19-9+CA125	90.27 ³	65.03 ³	56.77 ³	90.44 ³	38.63 ³	84.04 ³

¹肝脏恶性疾病诊断: 与AFP单项检测比较, 灵敏度: AFP+CEA: $\chi^2 = 7.27, P = 0.02$, AFP+CEA+CA19-9: $\chi^2 = 11.05, P = 0.014$, AFP+CEA+CA19-9+CA125: $\chi^2 = 21.05, P = 0.002$; 特异度及正确率: AFP+CEA: $\chi^2 = 1.56/1.82, P = 0.58/0.49$, AFP+CEA+CA19-9: $\chi^2 = 1.05/1.26, P = 0.64/0.66$, AFP+CEA+CA19-9+CA125: $\chi^2 = 0.87/0.92, P = 0.72/0.70$; ²胆道恶性疾病诊断: 与AFP单项检测比较, 灵敏度: AFP+CEA: $\chi^2 = 6.88, P = 0.03$, AFP+CEA+CA19-9: $\chi^2 = 10.82, P = 0.01$, AFP+CEA+CA19-9+CA125: $\chi^2 = 18.37, P = 0.001$; ³特异度及正确率: AFP+CEA: $\chi^2 = 2.48/2.35, P = 0.36/0.32$, AFP+CEA+CA19-9: $\chi^2 = 2.05/1.89, P = 0.42/0.39$, AFP+CEA+CA19-9+CA125: $\chi^2 = 1.22/1.27, P = 0.58/0.51$; AFP: 甲胎蛋白; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖链抗原19-9; CA125: 糖链抗原125.

表 3 肿瘤标志物在肝胆恶性疾病疗效监测中的结果分析 (mean ± SD)

指标	肝脏恶性疾病 (n = 75)		胆道恶性疾病 (n = 16)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AFP(ng/mL)	358.03 ± 103.17	157.37 ± 34.16 ¹	126.37 ± 34.38	73.93 ± 7.83 ²
CEA(ng/mL)	68.95 ± 15.29	36.37 ± 5.84 ¹	53.27 ± 9.04	34.04 ± 5.72 ²
CA19-9(U/mL)	82.62 ± 17.94	42.83 ± 7.63 ¹	306.36 ± 46.83	142.37 ± 38.53 ²
CA125(U/mL)	73.73 ± 14.58	61.03 ± 10.63 ¹	81.47 ± 16.05	36.38 ± 7.72 ²

¹肝脏恶性疾病: 与治疗前比较, AFP: $t = 17.24, P = 0.00$; CEA: $t = 18.19, P = 0.00$; CA19-9: $t = 19.83, P = 0.00$; CA125: $t = 7.24, P = 0.00$; ²胆道恶性疾病: 与治疗前比较, AFP: $t = 10.29, P = 0.00$; CEA: $t = 11.38, P = 0.00$; CA19-9: $t = 17.02, P = 0.00$; CA125: $t = 17.17, P = 0.00$. AFP: 甲胎蛋白; CEA: 癌胚抗原; CA19-9: 糖链抗原19-9; CA125: 糖链抗原125.

肝内胆管细胞癌敏感性相对较低^[7]. CEA是一种具有 人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白, 主要存在于胎儿

消化道上皮组织、胰脏和肝脏, 近年在肝胆系统肿瘤的诊断中其应用广泛, 且具有重要的意义^[8]. CA125主要见于在卵巢癌及生殖系统肿瘤中, 但近年发现原发性肝癌、肝外胆管细胞癌等其他肿瘤中也可见其高表达^[9]. CA19-9属于高分子糖抗原, 其增高多有提示消化道肿瘤、胰腺癌等发生可能^[10].

在本研究中, 肝胆系统良性疾病肿瘤标志物检测结果与健康自愿者的肿瘤标志物检测结果基本一致($P>0.05$), 但明显低于肝胆系统恶性疾病($P<0.05$), 说明4种肿瘤标志物在鉴别良恶性肝胆疾病中具有一定的意义. 另在本研究中还显示AFP和CA19-9分别在肝脏恶性疾病及胆道恶性疾病的诊断中位居首位, 提示两者分别是肝脏恶性疾病和胆道恶性疾病的特异性肿瘤标志物, 其异常增高对肝胆恶性疾病具有重要的指示意义. 而联合检测在提高其敏感性的同时未大幅度降低特异性, 提高肝胆恶性疾病的早期诊断率具有重要的意义. 这与郑海伦等^[11]和肖晶晶等^[12]学者的研究结果及观念基本一致. 此外, 本研究还发现, 与治疗前比较, 肿瘤标志物(AFP、CEA、CA19-9及CA125)在肝胆恶性疾病治疗后明显下降($P<0.05$), 提示肿瘤标志物可监测肝胆恶性疾病疗效, 为有效监测患者疾病作出了一定的贡献. 这与李卓奇^[4]研究结果基本一致, 说明联合检测在肿瘤的诊断及疗效监测中具有十分重要的临床价值, 有待继续探究.

总之, 本文认为四种常见肿瘤标记物联合在肝胆系统良恶性疾病的诊断及疗效监测方面具有一定临床价值, 同时要患者有无其他病史情况加以考虑, 进一步提高检测准确率.

文章亮点

背景资料

有数据显示, 近年我国肝胆系统良恶性疾病发生率明显上升, 以恶性疾病更为明显, 在所有恶性疾病中排名靠前, 寻找一种可准确鉴别良恶性疾病的检测手段已十分迫切.

研发前沿

血清肿瘤标志物检测仍然是肝胆系统疾病的诊断及疗效监测的重要方法, 但单项标志物检测在肝胆系统疾病的检测上存在偏倚, 其特异性和敏感性相对较低, 在疾病的诊断上存在一定的局限性.

相关报道

郑海伦等和肖晶晶等学者通过对比分析糖抗原19-9(car-

bohydrate antigen19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、癌抗原242三组单项检测和联合检测在胆道良恶性疾病中的诊断价值, 认为联合检测在提高其敏感性的同时未大幅度降低其特异性, 对胆道恶性疾病的早期诊断十分重要.

创新盘点

本文主要有2个创新点: (1)本文选择了肝胆两个系统的良恶性疾病; (2)本文所选择的样本比较大.

应用要点

应用酶联免疫法检测肝胆系统良恶性疾病患者的甲胎蛋白、CEA、CA19-9和癌抗原125的水平.

名词解释

酶联免疫吸附实验: 将已知的抗原或抗体吸附在固相载体表面, 使酶标记的抗原抗体反应在固相表面进行的技术. 该技术可用于检测大分子抗原和特异性抗体等, 具有快速、灵敏、简便、载体易于标准化等优点.

同行评价

本文内容真实, 对临床具有一定的借鉴意义.

同行评议者

陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科; 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

4 参考文献

- 1 牛俊奇. 《肝胆系统疾病(Diseases of the Liver and Biliary System)》原著者Sheila Sherlock介绍. 临床肝胆病杂志 2012; 3: 68-74
- 2 位松华. ALT、AST、ALP、 γ -GT组合实验室检验结果分析在各类肝胆疾病诊断中的临床价值. 检验医学与临床 2016; 13: 848-849
- 3 王虎明, 巴彩霞, 丽敏. 血清肿瘤标志物检测对肝癌及转移患者的临床意义. 标记免疫分析与临床 2016; 23: 881-884
- 4 李卓奇. 联合检测血清肿瘤标志物对肝胆系统肿瘤的诊断价值. 太原: 山西医科大学, 2016
- 5 Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2012; 9: e1001216 [PMID: 22675273 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001216]
- 6 杨素丽, 谢风. 肿瘤标志物检测应用于原发性肝癌的研究进展. 中国实验诊断学 2015; (11): 1981-1982
- 7 杨颖, 木尼热·马合苏提, 包永江, 赵化荣, 毛睿, 肖蕾, 张月芬, 包永星. GP73和AFP单项与联合诊断原发性肝癌的价值. 中华检验医学杂志 2012; 35: 1034-1037
- 8 Huang C, Zhan T, Liu Y, Li Q, Wu H, Ji D, Li Y. Glycomic profiling of carcinoembryonic antigen isolated from human tumor tissue. *Clin Proteomics* 2015; 12: 17 [PMID: 26157355 DOI: 10.1186/s12014-015-9088-3]

- 9 张永东. 血清CA199、CA242、CA125联合检测对胆囊癌患者诊断的临床价值研究. 肝胆外科杂志 2016; 24: 106-110
- 10 丁华, 王仁生. 肿瘤标志物糖类抗原CA19-9的临床应用进展. 广西医学 2014; 26: 692-695
- 11 郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 汪强武, 汪建超, 王启之. 肿瘤标志物 DCP和AFP在原发性肝癌中的诊断价值. 中华全科医学 2016; 14: 29-31
- 12 肖晶晶, 刘兴贵. 血清胆汁CA19-9、CEA、CA242联合检测诊断胆道良恶性肿瘤的可行性分析. 现代肿瘤医学 2015; (24): 3614-3616

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》正文要求

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

食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张 银, 孙 静, 沈 婷, 王 莉, 陈建平

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平, 常州市第一人民医院消化内科 江苏省常州市 213003

陈炳芳, 副主任医师, 主要从事消化内科的诊疗与消化内镜技术.

作者贡献分布: 陈炳芳与张银负责写作; 孙静、沈婷及王莉负责临床治疗、收集数据; 陈建平提出思路、修订.

通讯作者: 陈建平, 主任医师, 213003, 江苏省常州市天宁区局前街185号, 常州市第一人民医院消化内科. chenjianping2016@outlook.com
电话: 0519-68871102

收稿日期: 2017-08-10

修回日期: 2017-09-15

接受日期: 2017-10-08

在线出版日期: 2017-12-18

Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

Bing-Fang Chen, Yin Zhang, Jing Sun, Ting Shen, Li Wang, Jian-Ping Chen

Bing-Fang Chen, Yin Zhang, Jing Sun, Ting Shen, Li Wang, Jian-Ping Chen, Department of Gastroenterology, the First People Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People Hospital of Changzhou, 185 Juqianjie Road, Tianning District, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China. chenjianping2016@outlook.com

Received: 2017-08-10

Revised: 2017-09-15

Accepted: 2017-10-08

Published online: 2017-12-18

Abstract

Leukemoid reaction is a defense reaction to severe bacterial or viral infection, tumor metastasis, massive hemorrhage, acute hemolysis, and some drugs. The

mechanism of leukemoid reaction is still unclear. The majority of published cases of leukemoid reaction are related to infection or malignant tumor, and leukemoid reaction resulting from hemorrhage is rarely reported. Here we report a case of leukemoid reaction in a patient with esophageal variceal bleeding and decompensated liver cirrhosis. After hemorrhage was controlled, the patient's leukocyte count gradually returned to the normal level.

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

Key Words: Esophagogastric variceal bleeding; Decompensated liver cirrhosis; Leukemoid reaction

Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP. Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3167-3170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3167.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3167>

摘要

类白血病反应是由细菌、病毒严重感染, 恶性肿瘤播散、大出血、急性溶血及某些药物反应等因素诱发的机体防御反应, 其发病机制尚不完全明确. 且国内外文献报道大多与感染、恶性肿瘤相关, 但与出血相关鲜有报道. 本中心分享一例食管静脉曲张破裂出血、肝硬化失代偿期的患者合并类白血病反应, 经治疗原发病后白细胞水平逐渐下降至恢复正常.

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

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 肝硬化失代偿期; 类白血病反应

核心提要: 类白血病反应是机体的一种防御反应, 其表现酷似急性白血病, 目前报道大多与感染及恶性肿瘤相关, 本文分享了一例类白血病反应患者, 考虑与食管静脉曲张破裂出血相关, 经积极治疗原发病后好转, 为临床医生提供经验.

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平. 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3167-3170
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3167.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i35.3167>

0 引言

肝硬化失代偿期、门脉压力升高引起的食管、胃底静脉曲张破裂出血目前发病率仍高, 常见的出血急性期治疗方法除了药物治疗, 还包括置入三腔二囊管压迫止血, 内镜下食管硬化治疗, 经颈静脉肝内门体分流术等. 但是在临床工作中一些病人可能存在各种合并症或本身疾病进展出现肝硬化的并发症, 因此, 临床医生需要鉴别各种临床表现发生的原因, 首要解决危及患者生命的因素. 现将本中心诊治的一位食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应的病例报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 52岁, 因呕血2 h来于2017-05-05来常州市第一人民医院急诊就诊, 入院2 h前无明显诱因下出现呕吐暗红色血伴血块约800 mL, 伴头晕乏力, 出冷汗, 测血压88/45 mmHg, 心率115次/分, 查急诊血常规: 白细胞计数(white blood count, WBC) $10.12 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值66.3%、血红蛋白80 g/L. 腹部B超: 肝硬化, 脾脏切除术后, 胆囊、胰腺无异常, 腹腔未见积液. 追问病史, 患者有“非定型肝炎10年, 肝硬化”史10余年, 既往外院有“肝脏穿刺术”史, 但并未明确肝硬化原因(具体不详), 无饮酒、血吸虫接触史, 约半年前因脾功能亢进行脾脏切除术, 此次消化道出血考虑与食管胃底静脉曲张破裂出血相关, 予补液、输血、止血、抑酸、降低门脉压力、预防性抗感染等治疗的同时予三腔二囊管置入术, 术后患者未再发呕血及便血, 血压逐渐升至105/63 mmHg, 心率95 bpm. 当天转入病房继续治疗, 入院后第二天患者体温正常, 无活动性消化道出血征象, 三腔二囊管放松牵引, 复查WBC $12.45 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值87.4%、血红蛋白80 g/L, 与患者家属沟通后拟择期行胃镜检查及相关内镜下治疗. 入院第三天开始患者出现烦躁、高热, 热峰39.8 °C, 复查WBC $36.30 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值86.7%、血红蛋白79 g/L(08:00 am). 入院后检查结果回报: 凝血功能

示凝血酶原时间14.8 s, 活化部分凝血活酶时间46.3 s, 纤维蛋白原浓度1.9 g/L. 肝功能: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)1490 U/L、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)1483 U/L、乳酸脱氢酶1841 U/L、白蛋白29.9 g/L、胆红素水平、电解质正常范围内. 乙肝、丙肝、丁肝均阴性. 自身免疫性抗体均阴性. 血氨129 $\mu\text{mol/L}$. 尿常规无白细胞增多. 考虑诊断为消化道出血后、诱发肝性脑病, 患者无腹痛腹胀, 无腹泻, 无咳嗽咳痰, 无胸闷气喘, 尿量尚可, 无尿路刺激症状, 尿量尚可, 查体示贫血貌, 烦躁, 答非所问, 颈软无抵抗, 鼻腔内三腔管在位通畅, 无异常分泌物流出, 心肺体检无异常, 腹软, 全腹无明显压痛、反跳痛, 未触及包块, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿, 双侧病理征阴性. 予降血氨、保肝, 哌拉西林他唑巴坦钠抗感染, 物理降温治疗, 2 h后复查血常规示WBC $44.43 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值91.6%、血红蛋白74 g/L(10:00 am). 6 h后复查血常规示WBC $62.89 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值88.3%、血红蛋白76 g/L(16:00 pm). 手工计数白细胞与仪器测定结果相符. 请血液科会诊后考虑患者为类白血病反应, 主要常见诱因为感染, 建议治疗原发病, 但不能完全排除急性白血病. 患者消化道出血入院, 凝血功能差, 立即行骨穿局部出血风险较大, 予查C反应蛋白、降钙素原、内毒素定量均在正常范围内. 抽血培养、尿培养5 d后结果均阴性. 入院第4天患者生命体征平稳, 无出血征象, 复查血常规WBC $44.35 \times 10^9/L$ 、中性比84.5%, HB 70 g/L. 经患者及家属同意后行胃镜检查示: 食管重度静脉曲张伴出血, 予行曲张静脉内聚桂醇食管硬化治疗. 术后继续抑酸、降低门脉压力、止血、抗感染、保肝、补液治疗, 患者体温逐渐将至正常范围, 意识转清, 入院后第7天大便转黄, 复查血常规WBC $18.34 \times 10^9/L$ 中性粒细胞比值75.4%, 血红蛋白96 g/L. 肝功能: ALT 256 U/L、AST 67 U/L、乳酸脱氢酶331 U/L、白蛋白27.2 g/L. 凝血功能: 凝血酶原时间16.7 s, 活化部分凝血活酶时间42.4 s, 纤维蛋白原浓度1.2 g/L. 查颈胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 颈部CT未见异常, 双侧胸腔少量积液, 肝硬化, 腹腔积液. 入院第12天复查血常规WBC $9.37 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比值正常范围内, 血红蛋白91 g/L(WBC变化趋势见图1). 患者好转出院. 出院后1 mo患者消化科门诊随诊, 患者无不适主诉, 查体无贫血貌, 复查血常规示血红蛋白120 g/L, WBC无明显异常. 肝肾功能、血电解质无明显异常. 腹部B超示肝硬化, 腹腔无积液. 患者及家属拒绝行骨髓穿刺术及肝穿刺, 遂嘱其定期随诊.

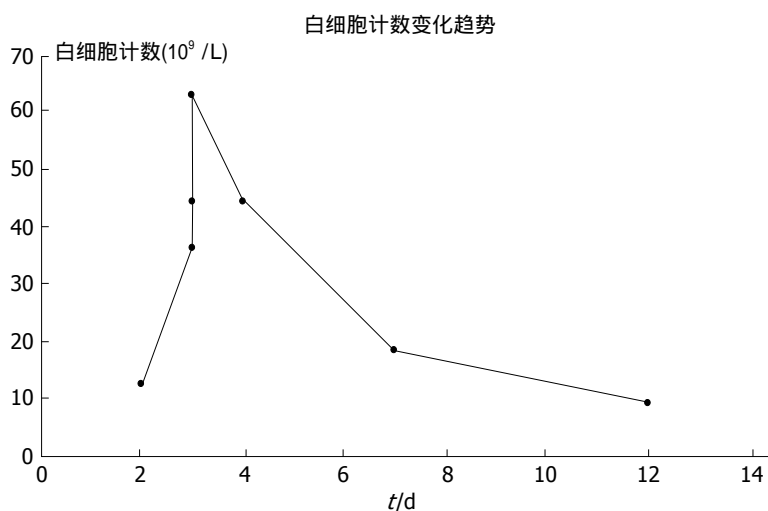


图1 患者入院后白细胞计数变化趋势.

2 讨论

类白血病反应是指继发于各种原因引起的外周血白细胞升高或骨髓中原始幼稚细胞增多, 临床上酷似白血病的一种综合征, 是机体的一种防御反应^[1,2]. 常见原因为细菌、病毒严重感染, 恶性肿瘤播散、大出血、急性溶血及某些药物反应. 主要表现为白细胞、中性粒细胞显著增高, WBC达到或超过 $50 \times 10^9/L$ ^[3]. 其发病机制迄今为止不完全明确, 原因包括感染、肿瘤、出血等应激状态诱发骨髓粒细胞大量释放至外周血, 肝脾等髓外造血. 但目前报道的类白血病反应多继发于感染、恶性肿瘤, 虽然理论上大出血是诱发类白血病反应的诱因之一, 但目前临床报道少见^[4-6], 且尚无肝硬化食管静脉曲张破裂出血诱发类白血病反应的报道. 与类白血病反应相关的分子机制据报道, 可能与粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-6相关^[7-9]. 类白血病反应本身无需特殊治疗, 纠正原发病后白细胞可逐渐恢复正常水平.

该患者有明确的肝硬化病史, 肝硬化原因不明, 无肝炎后、酒精肝、血吸虫性、自身免疫性肝硬化依据, 消化道出血后经胃镜确诊为食管静脉曲张破裂出血, 行内镜下食管曲张静脉硬化术. 患者入院前1 d白细胞在正常水平, 入院后第3天开始高热, 白细胞、中性粒细胞计数迅速升高, 最高WBC高达 $62.89 \times 10^9/L$, 需鉴别以下疾病: (1)消化道出血时误吸至吸入性肺炎; (2)三腔二囊管至鼻腔损伤感染; (3)贫血, 血液浓缩所致发热及白细胞升高; (4)肝硬化合并自发性腹膜炎; (5)非定型肝炎活动累及造血系统; (6)急性白血病; (7)神经系统、泌尿系统等其他部位感染; (8)肿瘤引起的类白血病反应; (9)实验误差. 患者既往无血液系统疾病, 因此首要考虑类白血病反应, 而非急性白血病. 类白血病反应的首要原因为感染, 但患者并无呼吸道、胃肠道、泌尿道等感染征象,

而且经输血、止血、保肝等治疗后患者白细胞、转氨酶可逐渐下降至正常水平; 另外, 患者病情平稳后CT未见肿瘤性病变; 再者, 患者既往肝硬化数年, 发病前无慢性肝炎急性活动的表现, 因此慢性肝炎诱发类白血病反应也可基本排除. 因此, 可基本确定该患者是食管静脉曲张破裂出血诱发的类白血病反应. 但是否肝硬化患者为类白血病反应发作的高危人群, 目前尚未有报道.

就本例患者, 食管静脉曲张破裂出血诱发了白细胞、转氨酶显著升高, 肝硬化导致凝血功能障碍, 结合临床特点, 我们治疗的重点是输血纠正贫血, 及早期内镜下食管硬化治疗预防再次出血, 而不是怀疑急性白血病立即进行骨穿, 盲目升级抗生素治疗. 食管静脉曲张破裂出血诱发类白血病反应迄今为止尚无报道, 但确实有可能发生, 消化科医生应作出正确判断, 警惕延误病情.

文章亮点

背景资料

类白血病反应是由细菌、病毒严重感染, 恶性肿瘤播散、大出血、急性溶血及某些药物反应等因素诱发的机体防御反应, 其发病机制尚不完全明确. 且国内外文献报道大多与感染、恶性肿瘤相关, 但与出血相关鲜有报道.

研发前沿

迄今为止鲜有出血诱发的类白血病反应报道, 此报道分享了相关经验.

相关报道

与类白血病反应相关的分子机制据报道, 可能与粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-6相关.

创新盘点

目前尚无肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血诱发类白血病反应的报道, 本文分享一例临床经验, 提醒临床医师治疗的方向。

同行评价

本稿报道了一例食管静脉曲张患者合并类白血病反应病例, 为临床少见病例, 对临床工作具有指导意义。

同行评议者

李弼民, 江西省南昌大学第一附属医院消化科; 汤善宏, 教授, 中国人民解放军成都军区总医院

3 参考文献

- 1 Marinella MA, Burdette SD, Bedimo R, Markert RJ. Leukemoid reactions complicating colitis due to *Clostridium difficile*. *South Med J* 2004; 97: 959-963 [PMID: 15558922 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000054537.20978.D4]
- 2 Nimieri HS, Makoni SN, Madziwa FH, Nemiary DS. Leukemoid reaction response to chemotherapy and radiotherapy in a patient with cervical carcinoma. *Ann Hematol* 2003; 82: 316-317 [PMID: 12739065 DOI: 10.1007/s00277-003-0636-y]
- 3 Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 394-398 [PMID: 16962944 DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.004]
- 4 Au WY, Ma SK, Kwong YL. Disseminated hepatosplenic mycobacterial infection masking myeloproliferative diseases as leukemoid reaction: a diagnostic pitfall. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 805-808 [PMID: 11697512 DOI: 10.3109/10428190109099344]
- 5 Wang Z, Cai Q, Li G, Jiang N, Niu Y. Giant Pheochromocytoma With Leukemoid Reaction: A Case Report. *Urology* 2017; 99: e17-e19 [PMID: 27720771 DOI: 10.1016/j.urology.2016.08.021]
- 6 Marinella MA. Extreme leukemoid reaction associated with retroperitoneal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1998; 158: 300-301 [PMID: 9472215]
- 7 Perez FA, Fligner CL, Yu EY. Rapid clinical deterioration and leukemoid reaction after treatment of urothelial carcinoma of the bladder: possible effect of granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2009; 27: e215-e217 [PMID: 19786665 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4931]
- 8 Kumar AK, Satyan MT, Holzbeierlein J, Mirza M, Van Veldhuizen P. Leukemoid reaction and autocrine growth of bladder cancer induced by paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor--a potential neoplastic marker: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014; 8: 147 [PMID: 24885603 DOI: 10.1186/1752-1947-8-147]
- 9 Vlasveld LT, Bos GM, Ermens AA, Bakker JA, Lindemans J. Hyperhomocysteinemia and functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding protein. *Haematologica* 2006; 91: 394-396 [PMID: 16531264]

编辑: 马亚娟 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文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和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

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

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

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. 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, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 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*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 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), *ρ* (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*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

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*Mr* 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_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用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 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 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 = 45×10^{-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 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*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致谢中. 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 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所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://gicasy.com/>

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.uegw.eu/home/>

蔡建春 教授

厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈洪 副教授

东南大学附属中大医院消化科

程书权 教授

桂林医学院第三附属医院肝病科

邓安梅 教授

长海医院临床检验诊断学

高薇 副主任护师

哈尔滨医科大学附属第一医院护理

顾生旺 主任医师

解放军第八二医院感染内科

郭巧珍 主管护师

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心

郭晓钟 教授

沈阳军区总医院消化内科

胡兵 教授

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

黄培 副主任医师

第二人民医院中医科

金黑鹰 教授

南京中医药大学第三附属医院肛肠科

靖大道 教授

上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授

南通大学附属医院检验科

李杰 教授

中国中医科学院广安门医院肿瘤科

李琰 主任护师

海南省农垦总医院护理部

李卫强 副教授

宁夏医科大学中医临床基础

李勇 教授

上海中医药大学附属市中医院消化内科

李增山 副教授

第四军医大学病理学教研室

李正荣 副教授

南昌大学附属第一医院胃肠外科

林香春 副教授

北京大学国际医院消化内科

刘纯杰 研究员

军事医学科学院生物工程研究所

刘德良 教授

中南大学湘雅二医院消化内科

芦永福 教授

青海大学附属医院消化科

陆伦根 主任医师

上海交通大学附属第一人民医院消化内科

麻勇 副主任医师

哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

沈美龙 副教授

泰州市人民医院肝病科

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

孙维会 主任医师

青岛市城阳人民医院感染科

田艳涛 主任医师

中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师

南昌市第九医院感染一科

志谢

万赤丹 教授

华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科

汪余勤 主任医师

上海交通大学医学院附属新华医院内科

王刚 教授

哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王晓春 副主任护师

哈尔滨医科大学附属第一医院护理部

王雅棣 教授

北京军区总医院放疗科

王玉娟 主任护师

首都医科大学电力教学医院护理部

文彬 研究员

中医药大学脾胃研究所

夏金荣 副教授

东南大学附属中大医院消化内科

肖秀英 副主任医师

上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

徐庆 教授

桂林医学院药理教研室药理

徐泱 副主任医师

上海复旦大学附属中山医院肝癌研究所

许钟 副主任医师

贵州省人民医院消化内科消化内科

严兴科 教授

甘肃中医药大学针灸推拿学院

俞静娴 副主任护师

复旦大学附属中山医院护理学

袁周 副主任医师

上海交通大学附属第六人民医院普外科肝胆胰专业

张锦生 教授

复旦大学上海医学院病理学系

张永生 副研究员

浙江中医药大学

周福有 教授

安阳市肿瘤医院胸外科

周晓武 主任医师

解放军空军总医院普外科

朱世凯 副教授

电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

