

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 18 日 第 26 卷 第 23 期 (Volume 26 Number 23)



23 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

1377 结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

1385 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

1390 外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

基础研究

1396 Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

临床研究

1402 西藏、四川藏汉族健康人群*Helicobacter pylori*感染情况比较

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

1408 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海

文献综述

1415 自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘文兰

病例报告

1423 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

消 息

- 1384 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1401 《世界华人消化杂志》栏目设置
1414 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1428 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

展玉涛, 医学博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 北京市东城区东交民巷1号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科. 主要从事消化系统疾病的临床工作, 在消化系统常见病、多发病和一些疑难病的诊断和治疗方面积累了丰富的经验, 擅长于脂肪性肝病的诊治及发病机制的基础研究. 现任卫生部海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专业委员会总干事兼常委, 中华医学会肝病专业委员会脂肪肝和酒精性肝病专业学组委员, 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组委员, 北京医学会肝病学会分会委员. 作为项目负责人主持过国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市教育委员会科技计划课题、首都医科大学基础临床科研合作课题等多项课题研究. 发表论文100余篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI论文14篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2018-08-18

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: wjgd@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. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

EDITORIAL

1377 Progress in primary prevention of colorectal cancer

Chu Y, Chen FY

1385 Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Zhao K, Yang W

1390 Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

Xing XX, Wu SF, Cui JF

BASIC RESEARCH

1396 Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX

CLINICAL RESEARCH

1402 A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

1408 Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H

REVIEW

1415 Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Wang XY, Liu WL

CASE REPORT

1423 Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Tao Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, No.1 Dongjiaominxiang, Dongcheng District, Beijing 100730, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 August 18, 2018

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

© 2018 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.

结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

楚艳, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

楚艳, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 本课题由陈凤媛设计; 楚艳收集分析资料与论文写作; 陈凤媛审校.

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科. cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2018-05-22

修回日期: 2018-06-15

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Progress in primary prevention of colorectal cancer

Yan Chu, Feng-Yuan Chen

Yan Chu, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2018-05-22

Revised: 2018-06-15

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors in the digestive tract, with high incidence and mortality. Most of CRC cases are diagnosed at the late stage, and the treatment effect is therefore poor. Thus, the prevention of CRC is particularly important. There have been many studies on the prevention of CRC in recent years. This paper will

summarize the latest research on the primary prevention of CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Colorectal adenoma; Primary prevention

Chu Y, Chen FY. Progress in primary prevention of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(23): 1377-1384
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1377.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1377>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤之一, 发生率及死亡率高. 早期不易发现, 当就诊时多数已属于晚期, 治疗效果较差, 预防CRC的发生尤为重要. 近几年关于CRC预防的研究也在不断深入, 结合最新国内外文献, 本文将主要对CRC一级预防的研究进展做一总结.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 结直肠腺瘤; 一级预防

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤, 因其早期无症状或无特异性症状, 不易早期发现, 当就诊时多数已属于晚期, 治疗效果较差, 早期预防总是优于早期的治疗. 本文围绕CRC一级预防中的研究进展进行阐述.

楚艳, 陈凤媛. 结直肠癌一级预防的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1377-1384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1377.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1377>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤之一. 美国最新数据显示^[1,2], CRC发生率及死亡率位居癌症前4位, 并预计2018年将有140250位患者被确诊为CRC, 50630位患者死于CRC. 随着我国人民生活水平的提高, 发病率呈上升趋势, 最新统计数据示, 我国CRC发病率由2003年的十万分之12.8上升至2011年的十万分之16.8^[3], 且发病年龄多处于60-74岁之间, 死亡年龄大多>74岁. 与发达国家比较, 我国的发病率及死亡率均低于发达国家, 但我国却有着高病死率(14.0%)和高死亡率发病率百分比(52.1%), 每10万位因各种疾病而带病生存的患者中有224.2人是CRC患者. 虽然目前医学技术不断进步, 但多数CRC患者因临床症状就医时已属中晚期, 且治疗效果欠佳^[4], 因此, 预防CRC及其癌前病变的发生尤为重要.

CRC包括遗传性(约占5%)和散发性. CRC的癌前病变主要包括结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)、炎症性肠病和家族遗传性息肉病等, 其中CRA最常见, 占CRC癌前病变的85%-90%, 甚至更高^[4]. 临床上通常将CRC与CRA统称为结直肠肿瘤. 对于CRC的一级预防不仅包括改善饮食和生活习惯、药物预防等方式对CRC的直接预防, 还包括其癌前病变的预防和治疗, 即CRA的一级预防(预防CRA发生)和二级预防(腺瘤摘除后再发或癌变). CRC发病机制复杂, 炎症性肠病和家族遗传性息肉病也是CRC的癌前病变, 其癌变机制与CRA不同, 需要采取不同的预防策略. 本文主要围绕CRC与CRA一级预防中的研究进展进行阐述.

1 饮食

1.1 增加高膳食纤维摄入 有研究^[5]发现高膳食纤维的摄入可降低27%的CRA的发生($P = 0.002$), 这种负相关关系在长期摄入谷类、水果纤维后更明显, 且对高风险腺瘤和普通腺瘤的预防效果相仿. 有研究^[6]进一步发现水果纤维、深颜色蔬菜纤维可明显降低结直肠腺瘤的发生. 也有研究^[7]就溶解性和非溶解性膳食纤维进行比较, 发现随着总膳食纤维或总非溶解性膳食纤维摄入的增加, 结直肠癌的发生率逐渐下降, 但当总量达17.96 g/d或非溶解性膳食纤维达11.59 g/d时, 这种负相关关系消失. 一个包括20项研究共10948位CRA患者的Meta分析发现^[8], 每日增加10 g膳食纤维摄入, 发生CRA的相对危险度(summary relative risks, SRRs)为0.91(95%CI: 0.87-0.95), 高膳食纤维组与低膳食纤维组比较, SRRs为0.72(95%CI: 0.63-0.83). 进一步亚组分析提示高谷物纤维的预防效果最好(SRRs = 0.76, 95%CI: 0.62-0.92), 与欧洲癌症与营养前瞻性调查研究^[9]及

Murphy等^[10]的研究结论类似. 对于高膳食纤维与结直肠腺瘤再发的关系, 一项纳入7项随机对照研究共4798例CRA患者的Meta分析发现^[11], 增加膳食纤维的摄入并不能降低CRA的再发, 仍需更有利的证据支持该观点.

1.2 减少红肉或加工肉的摄入 关于红肉或加工肉与CRC的研究越来越多, 虽然仍有争议^[12], 但多数研究支持红肉的摄入与CRC的发生呈正相关, 有研究^[13]显示长期红肉的摄入可增加CRC患病风险, 且女性(RR = 1.48, 95%CI: 1.20-1.83)较男性更明显(RR = 1.17, 95%CI: 1.02-1.35). 包含2项大型队列研究的美国报道^[14]显示, 长期食入加工肉与CRC正相关(RR = 1.15, 95%CI: 1.01-1.32), 特别是远端结肠癌(RR = 1.36, 95%CI: 1.09-1.69), 但短期的加工肉摄入(<4年)与远端结肠癌无明显相关性. 而且有研究发现长期食入非加工肉对远端结肠癌有弱保护作用(RR = 0.75, 95%CI: 0.68-0.82). 最新一项Meta分析^[15]纳入了2014年8月1日以前关于红肉亚类与CRC风险的研究, 高摄入组与低摄入组比较, 牛肉的摄入可增加CRC的患病风险(RR = 1.11, 95%CI: 1.01-1.22), 且长期牛肉的摄入主要与结肠癌正相关(RR = 1.24, 95%CI: 1.07-1.44), 而与直肠癌不相关(RR = 0.95, 95%CI: 0.78-1.16); 羊肉的摄取也与CRC呈正相关(RR = 1.24, 95%CI: 1.08-1.44); 而猪肉的摄取与CRC无显著的相关性. 有研究^[16]具体至腊肉进食频率与CRC的关系, 结果显示呈正相关, 每年进食次数越多越易发生CRC, 与<8次/年的人比较, >47次/年者CRC的发病率明显增加(RR = 5.472, 95%CI: 3.105-9.642, $P < 0.001$). 但Jansen等^[17]对3122位CRC患者进行了近5年的随访发现, 基础的红肉摄入与CRC的低生存率无关.

1.3 适度增加咖啡摄入 咖啡是全世界的普遍消费品, 其中包含1000多种活性成分, 研究证实咖啡具有抗氧化、抗炎、胰岛素增敏、促进消化道蠕动等作用^[18-20], 其与代谢综合征、糖尿病、肝病及消化系统疾病等具有相关性. 2017年来自美国及欧洲的3个大型队列研究提出长期摄入咖啡可降低因各种原因所致的总体死亡率^[21-23]. 2018年有研究者^[24]从护士健康研究及卫生专业人员随访研究中获取1599位CRC(包括I、II和III期)患者, 在随访的7、8年中, 8.3人死亡, 其中188位死于CRC. 研究者发现, 以不喝咖啡的CRC患者为对照, 被确诊CRC后每日饮用咖啡≥4杯者的死亡率低(RR = 0.33, 95%CI: 0.13-0.82), 但目前仍需更有力的证据及相关机制的研究.

2 药物

2.1 叶酸 目前有很多关于叶酸与CRC关系的研究, 但结果存在分歧. 最新一项纳入8项随机对照研究的Meta

分析^[25]结果显示叶酸与CRC无显著相关性($RR = 1.00$, $95\%CI: 0.82-1.22$, $P = 0.974$)。2010年一项纳入6篇文章的Meta分析结果与上述类似^[26]。但有研究发现, 叶酸对炎症性肠病患者有保护作用^[27], 可降低CRC的发生($RR = 0.58$, $95\%CI: 0.37-0.80$), 并提出叶酸因其便宜、安全、副作用小, 在预防CRC方面有重要作用。2013年中国的一项研究选取年龄大于50岁且结肠镜提示无CRA者860例, 随机分为实验组及对照组, 实验组每日予1 mg叶酸干预, 对照组给予安慰剂。随访3年, 共791位参与者完成实验, 其中叶酸干预组有64位发生CRA (14.88%), 对照组为132位(30.70%), 两组比较 RR 为0.49($95\%CI: 0.37-0.63$, $P < 0.01$), 提示1 mg/d叶酸干预可降低CRA的发生, 特别是左半结肠CRA($RR = 0.54$; $95\%CI: 0.38-0.76$, $P = 0.001$)、高危CRA($RR = 0.36$; $95\%CI: 0.16-0.81$, $P = 0.01$)的发生。并发现血浆叶酸水平至少上升3倍(9.22/2.49 mg/mL)才能有效的避免CRA的发生。《2016年中国结直肠癌预防共识意见》提出^[4]叶酸的预防作用或仅对血浆叶酸基础水平较低者, 是否可预防CRA切除后的再发尚无定论, 尚需进一步的研究。

2.2 阿司匹林 已有大量关于阿司匹林与CRC关系的研究, 结论主要集中于两点: (1)阿司匹林可降低健康人群的CRC发病率(一级预防); (2)对于确诊CRC根治术后者, 可降低肿瘤复发(二级预防)。但具体有效预防剂量及服用时间尚无定论。

2010年一项纳入5186名受试者的Meta分析发现, 每日口服最小剂量(75 mg)阿司匹林5年以上可有效降低一般人群CRC发生率, 而对于高危人群作用不明显^[28]。2016年哈佛大学麻省总院的陈志辉研究团队发文确定阿司匹林对CRC的一级预防价值^[29], 即美国两个大型前瞻性队列研究: “护士健康研究”队列(1980-2010)和“卫生职业随访研究”(1986-2012), 共纳入135965位健康人群, 随访32年。该研究原本是观察阿司匹林预防心血管疾病的前瞻性研究, 后期分析其癌症发生率时发现, 定期口服阿司匹林与未定期口服者相比, 癌症风险总体下降3%, 其中CRC的风险降低19%。美国预防服务工作小组2016-10发表了关于阿司匹林一级预防心血管事件及CRC的声明^[30], 提示有足够的证据证明阿司匹林在CRC的预防方面扮演着重要的角色, 口服阿司匹林至少5-10年后阿司匹林预防CRC的益处才能显现出现^[31,32], 对50-59岁的人群获益最大, 而对于预期寿命较短的人群的获益较小, 推荐排除出血风险后, 预期寿命10年以上者, 应尽早启动低剂量阿司匹林预防治疗。

国内最新一项Meta分析纳入了阿司匹林与CRA再发关系的RCT研究^[33], 在不考虑阿司匹林口服剂量情况

下发现, 口服阿司匹林与CRA再发成负相关。根据人种分为黄种人和白种人, 发现口服阿司匹林均可降低CRA的再发。但随着随访时间的延长(>2年), 口服阿司匹林对白种人CRA的再发无预防作用($RR = 0.86$, $95\%CI: 0.71-1.05$, $P = 0.302$)。进一步比较不同剂量阿司匹林与CRA再发的关系(随访时间<3年), 发现低剂量(81-160 mg)阿司匹林对腺瘤再发有显著作用($RR = 0.76$, $95\%CI: 0.65-0.90$, $P = 0.237$), 而高剂量组(300-325 mg)与CRA的再发无相关性($RR = 0.81$, $95\%CI: 0.53-1.24$, $P = 0.086$)。而对于高危腺瘤, 阿司匹林不能有效预防其再发。也有Meta分析^[34]发现口服阿司匹林等非甾体抗炎药对IBD性CRC无预防作用($RR = 0.80$, $95\%CI: 0.39-1.21$)。

当口服阿司匹林的益处不断被人类发掘后, 其消化道出血等并发症也引起了注意, 美国预防服务小组提出高龄及男性是胃肠道出血的高危因素^[35]。另有研究发现上腹部不适史、胃肠溃疡病史、同时口服其他非甾体抗炎药及未控制的高血压亦是消化道出血的危险因素^[36,37]。所以在应用阿司匹林进行CRC和CRA的预防时, 需考虑患者的性别、年龄、预期寿命、疾病史等因素, 充分权衡利弊后进行个体化用药。

2.3 氨基葡萄糖 氨基葡萄糖被用于骨关节炎患者, 而且是美国成年人的重要保健品之一, 使用氨基葡萄糖的成年人比例达3.5%-8.5%。在过去10年, 国外已有多项研究提示氨基葡萄糖可降低结直肠癌风险, 包括美国护士健康研究、卫生专业人员随访研究等。来自美国癌症预防研究II的一项最新研究^[38]对113067名受试者平均随访8.3年过程中, 1440位发生CRC, 校正年龄及性别后, 与对照组相比, 结果提示氨基葡萄糖与CRC之间存在潜在负相关关系($RR = 0.80$, $95\%CI: 0.68-0.93$)。至今这种负相关的具体机制尚不清楚。根据目前细胞水平、动物水平及人体试验的证据, 提示与氨基葡萄糖抗炎作用相关, 但仍需更进一步的探索, 且目前国内缺乏相关的研究。

2.4 二甲双胍 2005年Evans^[39]对11876位口服二甲双胍的糖尿病患者进行回顾性分析, 发现与未口服二甲双胍组比较, CRC发生率降低27%, 首次提示二甲双胍可降低癌症风险的假说, 为CRC的防治提供了新思路。近期研究提示CRC畸变隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF)是CRC发展过程中显微镜下可观测到的最小且最早的黏膜病变, 且不受其他危险因素干扰, 是对CRA及CRC的诊断有一定价值的替代标记物^[40]。Bordini等^[41]和Hosono等^[42]分别给予实验组患者口服二甲双胍50 mg/(kg·d)、250 mg/d, 发现实验组ACF及CRA的发生率均有所下降。相关机制研究提示二甲双胍可通过增加抑癌基因p53表达进而加速损伤细胞的凋亡、减少丙

二醇的产生进而减少氧化应激及炎症因子的产生、激活AMPK途径进而抑制mTOR的表达等途径预防CRC的发生。

Marks等^[43]人发现二甲双胍也可降低结CRA切除后的复发风险, 且效果与二甲双胍剂量相关。但Amikar及Cardel^[44]提出这种效果与剂量无关, 且二甲双胍使用大于9年后无保护作用。近期苏天洪等^[45]通过构建马尔科夫模型, 共纳入符合标准的7篇文献, 模拟二甲双胍治疗组及非二甲双胍治疗组各10000例, 在设定的11年随访周期后, 发现二甲双胍组的CRC发生率更低(1.670%:2.146%), 累计无瘤生存时间更长(10.908:10.882), 且差异均有统计学意义。最新的机制研究发现二甲双胍可通过调节肠道微生态环境降低CRC风险^[46,47]。

有学者对目前一些研究进一步研究分析, 发现普遍存在时间偏倚, 这可能与研究的局限性相关, 因为大量的研究为回顾性, 为进一步验证二甲双胍对CRC的预防作用, 仍需大样本及高质量的前瞻性研究。

2.5 钙剂和维生素D 相关研究显示钙剂(1200 mg/d和3 g/d)单用或联合25羟维生素D3使用可降低CRA的发生及切除后的再发, 尤其是远端结肠^[48]。2015年发表在新英格兰杂志上的一篇文章否定了上述观点^[49], 但该结果受到了其他学者的质疑^[50]。

2.6 肠道微生态制剂 目前肠道微生态及免疫是研究热点, 一些药物的CRC预防机制就是通过调节这方面进而达到预防作用的。肠道的稳态是维持正常人体的重要因素, 所以越来越多的研究者关注于这一点, 相关的研究也越来越多。目前发现与CRC相关的肠道微生物为具核梭杆菌、致病大肠杆菌以及产毒性脆弱拟杆菌^[51]。

3 其他生活方式

研究发现^[52]通过健康的生活习惯可避免66%-78%的CRC发生。除了改善饮食习惯以外, 以下生活方式的改变也有助于CRC一级预防。

3.1 控制体重 2015年欧洲癌症及营养前瞻性调查研究发现^[53], 20-50岁患者体重每增加1 kg, CRC的风险增加60%, 且这种相关性在男性中更显著^[54]。研究人员^[55]对24万年龄位于16-20岁的瑞典男性进行体重指数(body mass index, BMI)的测量, 随访的35年中共885位成为CRC患者, 最终统计分析提示超重(27.5<BMI<30)或肥胖(BMI>30)使CRC的罹患率增加一倍以上。

相关机制研究提示^[56]胰岛素抵抗及高胰岛素血症是肥胖至CRC的重要环节, 其他因素还有炎症、激素、脂肪因子等。但目前体重或BMI下降与CRC关系的研究几乎没有, 仍需高质量的大样本、前瞻性研究

进一步探索。

3.2 合理体育锻炼 如前所述, 超重或肥胖是CRC发病的重要危险因素, 那么合理的体育锻炼可在一定程度上降低CRC的发病风险就比较容易理解。2012年日本的一个Meta分析^[57]纳入了2项队列研究和6项病例对照研究, 这些研究都观察到体力活动与结肠癌风险之间存在由弱到强的保护性联系, 其中一些表现出剂量-反应关系。2016年一项纳入126项研究的Meta分析^[58]显示, 总的来说, 经常进行闲暇体育运动的人总癌症的风险减少10%, 世界卫生组织建议的每日运动量(相当于每周平均10个能量小时的代谢性当量)可使CRC发生风险降低7%(95%CI: 0.05-0.09), 而运动量超过推荐量的2倍(每周20个能量小时)以上则出现饱和效应(RR = 0.91, 95%CI: 0.88-0.93)。

3.3 避免长期吸烟和长期大量饮酒 早在10年前就已有大量研究证明吸烟^[59]与饮酒^[60]是结直肠肿瘤的重要危险因素。国外循证医学研究^[61]提示吸烟不仅与CRA的发生发展密切相关, 且对CRC的发生率及死亡率有着重要影响。对长期吸烟与CRC发病率关系进行研究的一项Meta分析^[59]共纳入了106项观察性研究, 其中26项研究为吸烟者和不吸烟者提供了调整后的风险估计。与不吸烟者相比, 吸烟者CRC的相对风险为1.18(95%CI: 1.11-1.25), 每10万人中CRC发生例数, 吸烟者比不吸烟者增加10.8例(95%CI: 7.9-13.6)。而且吸烟与CRC呈剂量-效应关系: 每日吸烟量每增加10支可使CRC发生风险增加7.8%, 当吸烟史超过10年, CRC发生风险随吸烟史的延长而呈逐渐升高的趋势, 当烟史超过30年, 这种差异具有统计学意义。这项Meta分析中^[59], 长期吸烟与CRC死亡率的分析包括17项队列研究。与从不吸烟者相比, 合并风险估计值为1.25(95%CI: 1.14-1.37)。吸烟者绝对危险增加6.0/10万人年(95%CI: 4.2-7.6)。无论是发病率还是死亡率, 直肠癌的关联都比结肠癌强。另一项较大规模的Meta分析也得出了与上述相似的结论: 吸烟可增加20%左右的CRC风险^[60]。相关机制研究^[62,63]提示尼古丁通过免疫抑制、炎症、延迟结直肠传输时间、代谢酶基因、DNA氧化损伤等途径诱导结CRC的发生。对于戒烟能否降低CRA或CRC发生风险, 目前尚无相关研究。

国际癌症研究机构^[64]早就将酒精及其代谢产物乙醛归为I类致癌物, 并且在动物及人体内都有最高等级证据。2016年一篇Meta分析中^[65], 纳入了7项研究评价长期饮酒与CRC发病的关系, 提示CRC的RR与饮酒量之间存在线性正相关性(RR = 1.49, 95%CI: 1.27-1.74)。而关于中国人的一项Meta分析结果提示^[66], 酒精的摄入量与CRC发病风险无显著相关性, 需要进

表 1 结直肠癌一级预防措施

一级预防措施	相关机制	参考文献
饮食		
增加高膳食纤维摄入	高膳食纤维饮食可降低27%的CRA, 长期摄入谷类、水果纤维后更明显	[5-10]
减少红肉或加工肉的摄入	长期红肉的摄入可增加CRC患病风险, 牛羊肉及猪肉的摄入与CRC呈正相关	[12-16]
适度增加咖啡摄入	咖啡具有抗氧化、抗炎、胰岛素增敏、促进消化道蠕动等作用, 可降低因各种原因所致的总体死亡率	[18-24]
药物		
叶酸	叶酸对CRA的预防作用或仅对血浆叶酸基础水平较低者, 是否可预防CRA切除后的再发尚无定论	[4,25-27]
阿司匹林	长期服用阿司匹林可降低健康人群的CRC发病率, 但具体有效预防剂量及服用时间尚无定论	[28-34]
氨基葡萄糖	氨基葡萄糖与CRC之间存在潜在负相关关系, 具体机制尚不清楚	[38]
二甲双胍	二甲双胍可降低CRA、CRC发生及CRA切除后复发风险, 但仍需前瞻性、大样本研究	[39-47]
钙剂和维生素D	钙剂(1200 mg/d或3g/d)单用或联合25羟维生素D3使用可降低CRA的发生及切除后的再发	[48]
肠道微生态制剂	目前发现与CRC相关的肠道微生物为具核梭杆菌、致病大肠杆菌以及产毒性脆弱拟杆菌	[51]
其他		
控制体重	超重(27.5 < BMI < 30)或肥胖(BMI > 30)使CRC的罹患率增加一倍以上	[54-55]
合理体育锻炼	每日运动量(相当于每周平均10个能量小时的代谢性当量)可使CRC发生风险降低7%	[57-58]
避免长期吸烟和长期大量饮酒	吸烟与饮酒是结直肠肿瘤的重要危险因素	[59-66]
CRA的筛查和治疗	85%-90%的CRC由CRA发展而来, 内镜下及时发现和摘除CRA可降低76%或更高的CRC发生率	[67-72]

CRC: 结直肠癌; CRA: 结直肠腺瘤; BMI: 体重指数。

一步的研究以明确酒精摄入与中国或其他人群癌症的其他危险因素之间的相互作用。

4 CRA的筛查和治疗

CRA是CRC的主要癌前疾病, 其中约85%-90%的CRC由CRA发展而来。我国一项多中心的回顾性研究显示, 近20年来我国城市居民进展性CRA的检出率2001-2010年较1991-2000年增长1.88倍($P<0.01$)^[67]。CRA的筛查可发现结直肠肿瘤的高危人群, 降低CRC的发病率^[4]。为预防CRC的发生, 2011年上海市政府确立实施了“社区居民大肠癌筛查”重大公共卫生服务项目, 推广应用粪便隐血筛查和全结肠镜检查。到2015年, 累计发动235万居民参与, 诊断CRC2698例, 癌症早期比例达到52%, 是筛查前全市水平的4倍。发现1.3万例癌前病变, 其中CRA比例高。2016年该项目被列入上海市政府实事项目, 研究CRA的诊断与治疗已受到广泛关注。而目前尚无特异性的实验室检查和影像学诊断可以早期发现CRA, 内镜结合病理学检查是CRA诊断的标准方法^[68,69]。内镜下及时发现和摘除CRA可降低76%或更高的CRC发生率^[68-70], 但摘除后的再发率高, 3年的再发率为40%-59.56%^[71,72], 5年再发率高达78.07%^[72], 使内镜摘除的预防效果变得不容乐观。内镜检查和治疗的费用、痛苦和风险也是困扰患者和医务工作者的问题。对于不同危险分层的人群, 更加合适的预防策略期待着被发现或被开拓^[4]。

5 公共卫生宣传及社会心理

相关研究^[73]结果提示C型行为(抑郁、焦虑、经历过

多负性生活事件、愤怒)、消极的情绪及生活态度是CRC发病的重要危险因素, 健康的社会心理的建设也很重要, 公共卫生工作人员应注重该方面的建设, 而人民群众应注意调节自身心态、情绪, 必要时需向专业机构寻求帮助, 进而共同达到预防CRC的目的。

我国地域辽阔, 不同地区经济水平及人民接受的教育水平不同, 比如上海、北京、广东、深圳等地区经济较发达, 人民接受医学知识的途径丰富, 健康意识较高, 对上述所描述CRC的预防知识有所了解, 而在一些偏远地区人民的健康意识及医学常识方面较欠缺, 所以公共卫生宣传很重要, 此外医疗资源的分配需合理化。

6 结论

CRC及其癌前病变的发病机制复杂, 一级预防涉及范围很广, 需要根据患者实际情况采取不同的预防策略。尽管目前可通过调节饮食结构、化学药物、改善生活习惯、筛查、内镜治疗和定期随访降低CRC的发生率(见表1), 但实际上并非都奏效, 仍需进一步研究和发现更适合高危人群的预防策略, 同时应注重公共卫生宣传及健康的社会心理建设。

7 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/

- caac.21387]
- 3 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
- 4 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海). *中华消化杂志* 2016; 36: 721-733
- 5 Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weissfeld JL, Flood A, Schatzkin A, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491-1495 [PMID: 12737857 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13173-X]
- 6 Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, Yokochi LA, Ziegler RG; PLCO Cancer Screening Trial Project Team. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1754-1764 [PMID: 18065596 DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1754]
- 7 Chan CW, Lee PH. Association between dietary fibre intake with cancer and all-cause mortality among 15 740 adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Hum Nutr Diet* 2016; 29: 633-642 [PMID: 27296222 DOI: 10.1111/jhn.12389]
- 8 Ben Q, Sun Y, Chai R, Qian A, Xu B, Yuan Y. Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 689-699.e6 [PMID: 24216326 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.003]
- 9 Tjønneland AM, Overvad K, Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary fibers in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Ugeskr Laeger* 2004; 166: 2458-2460 [PMID: 15283114]
- 10 Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duynhoven F, Peeters PH, Hjartaker A, Engeset D, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quirós JR, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang SC, Riboli E. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7: e39361 [PMID: 22761771 DOI: 10.1371/journal.pone.0039361]
- 11 Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD003430 [PMID: 28064440 DOI: 10.1002/14651858.CD003430.pub2]
- 12 Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, Le Marchand L, Stern MC. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer Med* 2015; 4: 936-952 [PMID: 25846122 DOI: 10.1002/cam4.461]
- 13 Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 176-184 [PMID: 18614739 DOI: 10.1093/ajcn/88.1.176]
- 14 Bernstein AM, Song M, Zhang X, Pan A, Wang M, Fuchs CS, Le N, Chan AT, Willett WC, Ogino S, Giovannucci EL, Wu K. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLoS One* 2015; 10: e0135959 [PMID: 26305323 DOI: 10.1371/journal.pone.0135959]
- 15 Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016; 138: 293-302 [PMID: 25583132 DOI: 10.1002/ijc.29423]
- 16 Li YL, Feng F, Yan J, Chen LL, Li XL, Liu WH, Yang YF. Association between cured meat consumption and risk of colorectal cancer in people with different dietary habits and lifestyles. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2016; 37: 1006-1011 [PMID: 27453114]
- 17 Carr PR, Jansen L, Walter V, Kloor M, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M. Associations of red and processed meat with survival after colorectal cancer and differences according to timing of dietary assessment. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 192-200 [PMID: 26607936 DOI: 10.3945/ajcn.115.121145]
- 18 Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 950-957 [PMID: 20181814 DOI: 10.3945/ajcn.2009.28548]
- 19 Jeszka-Skowron M, Zgola-Grześkowiak A, Waśkiewicz A, Stępień Ł, Stanisław E. Positive and negative aspects of green coffee consumption - antioxidant activity versus mycotoxins. *J Sci Food Agric* 2017; 97: 4022-4028 [PMID: 28195330 DOI: 10.1002/jsfa.8269]
- 20 Alicandro G, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and cancer risk: a summary overview. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 424-432 [PMID: 28288025 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000341]
- 21 Park SY, Freedman ND, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med* 2017; 167: 228-235 [PMID: 28693036 DOI: 10.7326/M16-2472]
- 22 Gapstur SM, Anderson RL, Campbell PT, Jacobs EJ, Hartman TJ, Hildebrand JS, Wang Y, McCullough ML. Associations of Coffee Drinking and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1477-1486 [PMID: 28751477 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0353]
- 23 Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j5024 [PMID: 29167102]
- 24 Hu Y, Ding M, Yuan C. Association between coffee intake after diagnosis of colorectal cancer and reduced mortality. *Gastroenterology* 2018; 154: 916-926
- 25 Qin T, Du M, Du H, Shu Y, Wang M, Zhu L. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2015; 5: 12044 [PMID: 26131763 DOI: 10.1038/srep12044]
- 26 Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Tappenden P, Pilgrim H, Booth A. Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 708-718 [PMID: 20085565 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04238.x]
- 27 Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid

- Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 247-253 [PMID: 26905603 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000498]
- 28 Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, Tenesa A, Barnettson RA, Cetnarskyj R, Stark L, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1670-1679 [PMID: 20844293 DOI: 10.1136/gut.2009.203000]
 - 29 Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, Spiegelman D, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2: 762-769 [PMID: 26940135 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6396]
 - 30 Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836-845 [PMID: 27064677 DOI: 10.7326/M16-0577]
 - 31 Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, Anderson ML. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 814-825 [PMID: 27064482 DOI: 10.7326/M15-2117]
 - 32 Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, Anderson ML, Whitlock EP. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force; 2015 [PMID: 26491758]
 - 33 Zhao TY, Tu J, Wang Y. The Efficacy of Aspirin in Preventing the Recurrence of Colorectal Adenoma: a Renewed Meta-Analysis of Randomized Trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 2711-2717
 - 34 Singh RG. The role of aspirin in colorectal cancer chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 87-90
 - 35 McNellis RJ, Beswick-Escanlar V. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer. *Am Fam Physician* 2016; 94: 661-662 [PMID: 27929225]
 - 36 Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, Feightner A, Beil T. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]; 2015 [PMID: 26491756]
 - 37 Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 826-835 [PMID: 27064261 DOI: 10.7326/M15-2112]
 - 38 Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-1305 [PMID: 15849206 DOI: 10.1136/bmj.38415.708634.F7]
 - 39 Anderson JC, Swede H, Rustagi T, Protiva P, Pleau D, Brenner BM, Rajan TV, Heinen CD, Levine JB, Rosenberg DW. Aberrant crypt foci as predictors of colorectal neoplasia on repeat colonoscopy. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 355-361 [PMID: 22187142 DOI: 10.1007/s10552-011-9884-7]
 - 40 Bordini HP, Kremer JL, Fagundes TR, Melo GP, Conchon-Costa I, da Silva SS, Cecchini AL, Panis C, Luiz RC. Protective effect of metformin in an aberrant crypt foci model induced by 1,2-dimethylhydrazine: Modulation of oxidative stress and inflammatory process. *Mol Carcinog* 2017; 56: 913-922 [PMID: 27585117 DOI: 10.1002/mc.22545]
 - 41 Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Suzuki K, Iida H, Sakamoto Y, Yoneda K, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Inamori M, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1077-1083 [PMID: 20810669 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0186]
 - 42 Marks AR, Pietrofesa RA, Jensen CD, Zebrowski A, Corley DA, Doubeni CA. Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1692-1698 [PMID: 26377195 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0559]
 - 43 Cardel M, Jensen SM, Pottegård A, Jørgensen TL, Hallas J. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* 2014; 3: 1458-1466 [PMID: 25091592 DOI: 10.1002/cam4.306]
 - 44 De la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Body size phenotypes comprehensively assess cardiometabolic risk and refine the association between obesity and gut microbiota. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 424-432 [PMID: 29142244 DOI: 10.1038/s41301-017-2811-1]
 - 45 苏天洪, 廖冰, 董愉, 彭振维, 周倩, 李彬, 彭惠, 张宁. 二甲双胍预防2型糖尿病患者发生结直肠癌的马尔科夫模型分析. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 689-693
 - 46 De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* 2017; 40: 54-62 [PMID: 27999002 DOI: 10.2337/dc16-1324]Fatty]
 - 47 Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 485-494 [PMID: 22122765 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.001]
 - 48 Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, Bostick RM, Ivanova A, Cole BF, Ahnen DJ, Beck GJ, Bresalier RS, Burke CA, Church TR, Cruz-Correa M, Figueiredo JC, Goodman M, Kim AS, Robertson DJ, Rothstein R, Shaikat A, Seabrook ME, Summers RW. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* 2015; 373: 1519-1530 [PMID: 26465985 DOI: 10.1056/NEJMoa1500409]
 - 49 Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, Heber D. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1765-1771 [PMID: 14652238]
 - 50 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
 - 51 Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-943
 - 52 Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, Nöthlings U, Boeing H, Aleksandrova K. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* 2015; 16: 607-619 [PMID: 25925734 DOI: 10.1111/obr.12286]
 - 53 Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-947 [PMID: 23481261 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304701]
 - 54 Hull M, Lagergren J. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 205 [PMID: 23645619 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304988]
 - 55 钱文彪, 刘丹, 杜雅菊. 肥胖和结直肠癌: 流行病学证据和病理生理机制. *胃肠病学及肝病学杂志* 2015; 24: 627-630
 - 56 Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 2-13 [DOI: 10.1093/jjco/hyr160]
 - 57 Liu L, Shi Y, Li T, Qin Q, Yin J, Pang S, Nie S, Wei S.

- Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *Br J Sports Med* 2016; 50: 372-378 [DOI: 10.1136/bjsports-2015-094728]
- 58 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-2778 [PMID: 19088354 DOI: 10.1001/jama.2008.839]
- 59 Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125: 171-180 [PMID: 19350627 DOI: 10.1002/ijc.24343]
- 60 Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 388-395 [PMID: 18242207 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.007]
- 61 谢聪, 丁培丽, 郭成. 超高效液相色谱-串联质谱法测定人尿中8-羟基脱氧鸟苷的含量——对吸烟与结直肠癌相关性的探讨. 理化检验-化学分册 2018; 1: 44-48
- 62 Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008; 57: 497-503
- 63 Alcohol drinking. Epidemiological studies of cancer in humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1988; 44: 153-250 [PMID: 3271890]
- 64 Jayasekara H, MacInnis RJ, Room R, English DR. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Alcohol* 2016; 51: 315-330 [PMID: 26400678 DOI: 10.1093/alcalc/aggv110]
- 65 Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e18776 [PMID: 21526212 DOI: 10.1371/journal.pone.0018776]
- 66 Chen HM, Weng YR, Jiang B, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Fang JY. Epidemiological study of colorectal adenoma and cancer in symptomatic patients in China between 1990 and 2009. *J Dig Dis* 2011; 12: 371-378 [PMID: 21955430 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00531.x]
- 67 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海). *中华消化杂志* 2016; 36: 721-733
- 68 Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857 [PMID: 22763141 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.001]
- 69 Cotton S, Sharp L, Little J. The adenoma-carcinoma sequence and prospects for the prevention of colorectal neoplasia. *Crit Rev Oncog* 1996; 7: 293-342 [PMID: 9467664]
- 70 Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]
- 71 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]
- 72 李丹丹, 胡付兰, 朱琳. 心理社会危险因素与大肠癌的相关性研究. *实用肿瘤学杂志* 2012; 4: 328-335

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写成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}, *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.

实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

赵堃, 杨薇, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 北京市 100142

杨薇, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究工作主要面向肿瘤等疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对腹部肿瘤超声诊断, 纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤消融疗效的机制及临床应用方面进行系列研究。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81471768, 81773286.

作者贡献分布: 论文的查询及述评的撰写由赵堃完成; 课题的设计及述评的修改由杨薇完成。

通讯作者: 杨薇, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196195

收稿日期: 2018-05-19

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

Kun Zhao, Wei Yang

Kun Zhao, Wei Yang, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768 and No. 81773286.

Correspondence to: Wei Yang, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Hospital, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2018-05-19

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Ablation, as a minimally invasive therapy for solid tumors, has been widely used in clinical practice and achieved satisfactory outcome. Tumor ablation has an effect on the tumor microenvironment so that a good environment for tumor specific immune recognition can be provided. Thus, combined immunotherapy can enhance the antitumor immune effect and improve the long-term outcome. The effect of tumor ablation on the immune function of the body and the combination of immunotherapy have become a hot topic in recent years. In this article, we will summarize the related clinical studies and comments on the effect of ablation of solid tumors on immune function and the status of combined immunotherapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor ablation; Immunotherapy; Immune effect; Tumor microenvironment

Zhao K, Yang W. Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1385-1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1385>

摘要

随着医学的不断进步, 消融作为一种实体肿瘤微创治疗技术, 而大量应用于临床并获得较好疗效。肿瘤

消融亦可对肿瘤微环境产生影响, 从而为肿瘤特异性免疫识别提供一个良好的环境, 而联合免疫治疗可进一步增强其抗肿瘤免疫效应, 改善长期疗效. 关于肿瘤消融对机体免疫功能的影响以及免疫联合治疗近年来成为研究的热点, 在临床病例中的应用逐渐增加, 本文重点针对实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究文献进行总结, 分析其临床应用现状.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤消融; 免疫治疗; 免疫效应; 肿瘤微环境

核心提要: 本文重点就实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状进行归纳总结, 包含近几年国内外相关的研究报道, 部分反映出联合治疗可能提供更为持久的抗肿瘤免疫功能, 有望为抗肿瘤治疗提供一种新的方向.

赵堃, 杨薇. 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1385–1389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1385.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1385>

0 引言

肿瘤消融由于微创、并发症少、耐受性好, 可实时监测温度变化及实时判断生物学活性而日益受到人们的关注^[1], 但其局限性在于对于直径较小的肿瘤可做到肿瘤完全灭活, 而相对较大肿瘤, 其治疗疗效降低. 随着肿瘤治疗的不断发展, 免疫治疗为多种实体瘤患者带来了新的治疗方式, 因而联合免疫治疗逐渐成为肿瘤治疗研究领域的新热点.

1 肿瘤消融的免疫效应

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境, 主要由血管内皮细胞、淋巴管内皮细胞、间充质细胞、免疫细胞以及细胞外基质和分泌的炎性介质组成^[2]. 肿瘤微环境中所形成的组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、细胞外基质、生长因子和蛋白水解酶的产生、血管新生及免疫炎症反应等为肿瘤细胞的生长提供了“土壤”^[3], 而肿瘤细胞对肿瘤微环境的重塑同样起到关键性作用, 两者相互作用、相互促进. 大量研究证明, 肿瘤消融中的热消融和冷冻消融在杀死局部肿瘤细胞的同时可改变肿瘤微环境, 刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 从而对机体免疫状态起到调节作用.

1.1 热消融 热消融通过温度产生的能量破坏肿瘤, 以微创手段传递热能, 引起肿瘤细胞不可逆的凝固坏死, 从

而达到杀死肿瘤的目的^[4], 主要包括射频消融、微波消融、激光消融和高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗. 热消融对于肿瘤免疫调节的机制可能在于高温导致的凝固性坏死组织既可促进炎症反应, 释放的多种内容物又可诱导机体产生固有免疫和获得性免疫, 同时热消融治疗通过清除局部的调节性T细胞(regulatory cells, Tregs), 降低免疫抑制因子的水平, 使得免疫平衡趋于抗肿瘤免疫. 多种实验表明热消融产生的炎症反应, 抗原的释放及通过抗原提呈细胞进行的抗原摄取对于机体的局部及全身免疫功能产生影响^[5,6].

热消融对实体肿瘤产生免疫效应的临床研究最早由Zerbini等^[7]2006年报导, 对20例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者进行了射频消融, 分别于射频前和射频4 wk后对患者外周血进行采集分析, 发现射频治疗后, 患者对肿瘤抗原反应显著增加, 循环肿瘤特异性T细胞的表达和T细胞对回忆抗原的反应也显著提高, 通过配对分析比较CD56(9.47%±4.16% vs 10.99%±4.8%; $P = 0.05$)和CD8⁺T细胞亚群中CD28⁺(60.58%±12.0% vs 64.69%±9.2%; $P < 0.05$)T细胞表达比例, 发现射频后显著提高, 同样地, CD3⁺CD56⁺(11.12%±6.2% vs 13.54%±6.8%; $P < 0.05$)和CD56⁺CD16⁺(9.47%±4.1% vs 11.0%±4.8%; $P < 0.05$)自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)也显著增加, 证明了射频治疗对激活肿瘤特异性T细胞提供了局部条件. 陈爱林等^[8]应用微波消融治疗35例肝癌患者, 于治疗前1 d和治疗后1 mo分别采集外周血标本进行免疫细胞检测和细胞因子检测, 发现治疗后CD3⁺(71.8%±8.3% vs 62.3%±7.2%; $P = 0.034$)和CD4⁺(48.3%±5.4% vs 38.7%±4.1%; $P = 0.023$)比治疗前显著升高, 而CD4⁺CD25⁺(6.2%±1.7% vs 9.1%±2.3%; $P = 0.036$)所占的比例比治疗前显著降低. Wu等^[9]研究HIFU治疗实体瘤对系统抗肿瘤免疫是否产生影响, 分别对16例实体瘤进行研究, 其中6例骨肉瘤, 5例肝细胞癌, 5例肾细胞癌, 在治疗前和治疗7-10 d后采集外周血进行流式细胞学分析, 发现治疗后患者的CD4⁺($P < 0.01$)和CD4⁺/CD8⁺显著增加($P < 0.05$), 2例患者的CD3⁺淋巴细胞异常水平恢复正常, 结论认为HIFU可增强实体瘤患者的局部抗肿瘤细胞的免疫功能. 关于热消融治疗其他肿瘤对机体免疫效应的影响, Fietta等^[10]人2009年报道采用射频消融治疗肺癌, 治疗3 d后, 短暂的全身炎症反应发生, 如外周的中性粒细胞和单核细胞及血浆促炎趋化分子水平的增加, 1 mo后进行分析发现Treg(CD25⁺Foxp3⁺)比例明显降低而CD4⁺T细胞增加, 从而得出对Treg(CD25⁺Foxp3⁺)循环的下调可能是射频治疗获得长期临床疗效的一个重要机制的结论.

1.2 冷冻消融 冷冻消融为低温冷冻破坏肿瘤的方式, 通过细胞冰化、冷冻、解冻的循环过程造成细胞外液渗透性损伤、小血管阻塞、血栓形成, 从而导致细胞凝固性坏死. 大量临床研究证明冷冻消融具有促进免疫功能的潜在优势, 但部分实验发现, 冷冻消融对免疫功能的调节作用与肿瘤的类型、大小、生长部位等有密切的关系. 冷冻消融对免疫调节的机制主要取决于细胞的死亡机制, 主要表现为肿瘤中心区的坏死和周围带的凋亡, 一般认为坏死可促进细胞内容物的释放, 而这些因子通常具有刺激机体产生免疫反应的作用, 而凋亡所产生的细胞碎片不能被树突状细胞(dendritic cells, DC)吞噬, 故不引起炎症反应, 而在正常生理作用下, 凋亡可能对免疫起到抑制作用^[11,12].

Si等^[13]通过对20例前列腺癌患者进行冷冻消融治疗, 分别于消融后4 wk、8 wk进行比较, 发现相较于消融前和消融8 wk后, 消融4 wk后TNF- α 和IFN- γ 高表达; 消融4 wk后TH1/TH2的比例(10.47 ± 0.80)高于消融前TH1/TH2的比例(3.98 ± 0.45), 对LNCaP(前列腺癌细胞系)的杀伤活性(594.49 ± 154.84)同样高于消融前(4.20 ± 0.68 , $P < 0.01$), 但在第8周减少, 得出结论前列腺癌冷冻消融可以大大提高肿瘤特异性杀伤活性, 但这种应答对预防肿瘤复发是不充足的. 对于非小细胞肺癌CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗的研究, 宋光等^[14]发现治疗后, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著升高, CD8⁺显著降低($P < 0.05$), 从而提示氩氦刀冷冻消融治疗能增强机体的抗肿瘤免疫功能和细胞免疫功能. 而目前冷冻消融对免疫的抑制作用只在实验动物中被证实, Yamashita等^[15]在小鼠实验中发现, 冷冻消融治疗与外科切除相比, 种植癌灶的模型因转移死亡的数量增加, 抗肿瘤免疫被抑制. Sabel等^[16]通过改变冷冻速率来分析冷冻消融治疗小鼠乳腺癌的免疫效应影响, 得出高速冷冻能显著增加特异性T细胞在肿瘤引流淋巴结中的表达, 肺转移灶减少, 从而提高生存率, 但低速冷冻导致Treg细胞的增加, 肺转移灶增多, 降低了生存率. 关于冷冻消融对免疫系统的影响为增强或抑制目前尚无定论, 仍需更多的临床试验数据证实.

2 联合免疫治疗的临床应用疗效

虽然肿瘤消融增加了抗肿瘤免疫反应, 但频繁的术后复发和转移暗示消融诱导的肿瘤特异性免疫反应是远远不够的, 这就需要联合其他治疗方式来优化肿瘤消融的效果^[17]. 近几年来, 肿瘤的免疫治疗无论是在基础实验还是在临床研究中均被初步证实, 在肿瘤治疗中起到了重要作用, 肿瘤消融联合免疫治疗方法也被发现可进一步增强机体的抗肿瘤免疫, 而有望为抗肿瘤治疗带来革

命性的改变.

虽然联合治疗的确切机制目前尚未明确, 但一种可能的解释为消融导致的肿瘤坏死释放抗原因子刺激机体产生抗肿瘤免疫应答, 而体内的DC对抗原因子的摄取和处理使得无需在借助体外的抗原负载也可诱导有效的免疫反应. 有些研究也表明消融周围区的亚致死状态可调控肿瘤的免疫原性, 使细胞对免疫治疗更加敏感, 故肿瘤消融和免疫治疗两者之间相互协同, 既可有助于消除消融术后残留的肿瘤组织, 又可降低肿瘤的复发率和转移率^[18-20].

2.1 射频消融联合免疫治疗 Cui等^[21]2014年对62例HCC患者进行研究, 单独射频组32例, 射频+细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)组30例, 通过外周血进行自体单核细胞收集, 后经过血浆分离置换法进行分离, 诱导细胞, 这些细胞被其自身特异性抗体识别后通过静脉回输入联合组患者体内, 而免疫疗法也被分为三到六个疗程. 随后每三个月进行随访检查, 得到24 mo时联合组的无进展生存期高于单纯射频组的结论($66.7\% \text{ vs } 28.1\%$, $P = 0.0001$), 而在联合组中, 还发现进行六个疗程免疫治疗的患者, 其生存预后好于三个疗程的患者, 其中在没有进行抗病毒治疗的两例患者中也发现丙型肝炎的病毒量减少, 故认为联合治疗方法优于单纯射频治疗. Nobuoka等^[22]对27例HCC患者进行局部治疗, 包括9例射频治疗, 9例经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE), 9例手术切除, 其中外周血循环GPC-3特异性细胞毒性T淋巴细胞在9例射频治疗患者中5例得到增加, TACE中有4例, 而手术切除只有1例, 此外, 射频相较于手术切除, GPC-3特异性细胞毒性T细胞也得到显著升高($P = 0.023$), 研究证实射频联合免疫治疗为一种合理的治疗方案. Lee等^[23]纳入230例经手术切除、射频治疗或经皮乙醇注射治疗的HCC患者, 随机分为免疫治疗组和对照组, 免疫治疗组在60 wk内共接收16次自体CIK细胞输注, 发现免疫治疗组无复发生存期的中位数为44 mo, 而对照组只有30 mo, 免疫治疗组的生存期($P = 0.008$)和肿瘤特异性生存率($P = 0.02$)相较于对照组也显著延长, 同时免疫治疗组的危险比低于对照组($P < 0.05$), 而Ma等^[24]联合射频与免疫治疗对7例HCC患者进行治疗, 通过7 mo的追踪得到全部患者无严重不良反应发生, 无复发出现及死亡, 此两例临床研究均证明了射频联合免疫治疗肝癌的安全性和有效性.

2.2 微波消融联合免疫治疗 Ma等^[25]在2015年报道了关于微波消融联合过继性免疫治疗的临床研究, 27例肝癌患者为研究对象, 其中联合组14例, 单独微波消融组15例, 联合组在接受微波治疗后分别于1、3、

表 1 肿瘤消融联合免疫治疗的疗效

年份	肿瘤消融	免疫治疗	肿瘤类型	疗效
2014	射频消融	CIK	肝细胞癌	24 mo无进展生存期联合组 vs 单纯射频组为66.7% vs 28.1%
2015	微波消融	CIK	肝细胞癌	杀伤性T细胞亚群比例增加,辅助性T细胞亚群比例降低
2017	冷冻消融	NK	肾细胞癌	联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组

CIK: 细胞因子诱导的杀伤细胞; NK: 自然杀伤细胞。

6、9、12、18、24 mo接受免疫治疗, 治疗后发现CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺CD28⁺和CD3⁺CD16⁺CD56⁺的杀伤性T细胞亚群比例增加, 而辅助性T细胞亚群(CD4⁺CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺CD25⁺)比例降低($P<0.05$), 同时联合组患者中血清蛋白水平也高于对照组。另一组关于微波消融联合免疫疗法治疗肝癌的研究中, 周佩等^[26]通过对10例患者进行联合治疗(分别于消融当天、消融11 d后和消融100 d时回输未成熟DC、CIK和细胞毒性T细胞到消融区与充血带交界区), 与24例单纯消融治疗的患者进行对照分析, 得出联合治疗1个月后, Treg细胞百分比(1.67 ± 0.48 vs 2.72 ± 1.97 ; $P<0.05$)及CD4⁺/CD8⁺比值(1.13 ± 0.35 vs 1.81 ± 0.68 ; $P<0.05$)较单纯消融组均有显著降低, 而CD8⁺CD28⁺百分比(15.50 ± 4.75 vs 10.57 ± 2.87 ; $P<0.01$)显著升高的结论, 证实联合治疗可改善机体的免疫状态。在另一相关研究中, Zhou等^[27]对10例HCC患者进行微波消融联合免疫治疗, 同样发现联合治疗中Treg比例下降, 而效应T细胞比例上升。

2.3 冷冻消融联合免疫治疗 Lin等^[28]2017年报道了冷冻消融联合NK细胞免疫治疗的临床研究, 纳入60例肾细胞癌患者, 其中30例患者单纯进行免疫治疗, 另30例患者进行冷冻消融联合免疫治疗, 通过对不良反应、生活质量、免疫功能等指标的观察比较两组间的差异, 发现两组间发生的不良反应无统计学差异, 证明联合治疗的安全性, 通过KPS评分来评定患者治疗后的生活质量, 得到联合组在1 mo和3 mo后的生活质量高于单纯免疫治疗组, 而有效率比较为联合组80.0%, 单纯免疫治疗组53.3%。Liang等^[29]对人表皮生长因子2过度表达的复发性乳腺癌患者进行研究, 发现冷冻消融+NK的联合组中NK细胞和B细胞显著增加, 而在对淋巴细胞功能的研究中, 相较于治疗前, 联合组中Th1型细胞的细胞因子水平表达增加($P=0.028$), 尤其是TNF-β和IFN-γ, 而循环肿瘤细胞水平明显较治疗前降低(6.00 ± 4.95 vs 11.06 ± 5.05 ; $P<0.05$) (表1)。

3 结论

目前肿瘤消融已广泛应用于临床, 对于某些实体肿瘤如

肝肿瘤, 已成为重要的一线治疗方式。当肿瘤较大或局部消融温度不足时, 其通过消融引起局部坏死释放抗原因子从而引起肿瘤特异性免疫应答并不足以彻底治愈残留肿瘤, 部分肿瘤仍有复发, 联合免疫疗法被期望产生持久的抗肿瘤免疫功能, 为未来抗肿瘤治疗方向提供一种新的可能。但是, 目前多数免疫研究理论仍处于动物实验阶段, 临床实际应用的病例较少, 随访时间有限, 高级别循证医学的临床数据不足。因此肿瘤消融对免疫效应的影响, 以及与免疫治疗的联合应用仍需要大宗病例的临床研究证实, 将成为抗肿瘤治疗的重要进展。

4 参考文献

1 孙立群, 邓凤莲, 邹建中. 肿瘤消融治疗及其影像引导. 中国医学影像学杂志 2008; 16: 373-375 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1005-5185.2008.05.018]

2 Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 669-682 [PMID: 26471778 DOI: 10.1038/nri3902]

3 尹健, 朱光辉, 单远洲, 张明. 动物模型在肿瘤微环境研究中的应用. 肿瘤研究与临床 2015; 27: 854-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2015.12.021]

4 Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z, Zhang J. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1547-1555 [PMID: 12760916 DOI: 10.2212/ajr.180.6.1801547]

5 Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 160250 [PMID: 22242035 DOI: 10.1155/2011/160250]

6 郭光辉, 朱广义. 抗肿瘤免疫与肝癌热消融相关性的研究进展. 临床超声医学杂志 2009; 11: 398-400 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2009.06.013]

7 Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, Schivazappa S, Zibera C, Fagnoni FF, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006; 66: 1139-1146 [PMID: 16424051 DOI: 1158/0008-5472.CAN-05-2244]

8 陈爱林, 钟清华. 微波消融治疗对肝癌患者免疫功能的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 3025-3026 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9209.2012.14.055]

9 Wu F, Wang ZB, Lu P, Xu ZL, Chen WZ, Zhu H, Jin CB. Activated anti-tumor immunity in cancer patients after high intensity focused ultrasound ablation. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 1217-1222 [PMID: 15550325 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.003]

- 10 Fietta AM, Morosini M, Passadore I, Cascina A, Draghi P, Dore R, Rossi S, Pozzi E, Meloni F. Systemic inflammatory response and downmodulation of peripheral CD25+Foxp3+ T-regulatory cells in patients undergoing radiofrequency thermal ablation for lung cancer. *Hum Immunol* 2009; 70: 477-486 [PMID: 19332094 DOI: 10.1016/j.humimm.2009.03.012]
- 11 韩宗宏, 曹建民, 史东宏. 肿瘤冷冻消融免疫效应研究的进展. 介入放射学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.024]
- 12 何晓峰, 肖越勇. 肿瘤冷冻免疫及联合细胞免疫治疗的现状与进展. 中华放射学杂志 2013; 47: 381-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.04.025]
- 13 Si T, Guo Z, Hao X. Immunologic response to primary cryoablation of high-risk prostate cancer. *Cryobiology* 2008; 57: 66-71 [PMID: 18593573 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2008.06.003]
- 14 宋光, 王健, 姚绍鑫. 非小细胞肺癌患者CT引导下氩氦刀冷冻消融治疗前后外周血细胞因子和免疫功能的变化及意义. 中国实验诊断学 2016; 20: 564-566
- 15 Yamashita T, Hayakawa K, Hosokawa M, Kodama T, Inoue N, Tomita K, Kobayashi H. Enhanced tumor metastases in rats following cryosurgery of primary tumor. *Gan* 1982; 73: 222-228 [PMID: 7117753]
- 16 Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1187-1193 [PMID: 20033323 DOI: 10.1254/S10434-009-0846-1]
- 17 Li G, Staveley-O'Carroll KF, Kimchi ET. Potential of Radiofrequency Ablation in Combination with Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Trials* 2016; 6: 257 [PMID: 28042519 DOI: 10.4172/2167-0870.1000257]
- 18 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
- 19 Gameiro SR, Higgins JP, Dreher MR, Woods DL, Reddy G, Wood BJ, Guha C, Hodge JW. Combination therapy with local radiofrequency ablation and systemic vaccine enhances antitumor immunity and mediates local and distal tumor regression. *PLoS One* 2013; 8: e70417 [PMID: 23894654 DOI: 10.1371/journal.pone.0070417]
- 20 Fagnoni FF, Zerbin A, Pelosi G, Missale G. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy. *Front Biosci* 2008; 13: 369-381 [PMID: 17981554]
- 21 Cui J, Wang N, Zhao H, Jin H, Wang G, Niu C, Terunuma H, He H, Li W. Combination of radiofrequency ablation and sequential cellular immunotherapy improves progression-free survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134: 342-351 [PMID: 23825037 DOI: 10.1002/ijc.28372]
- 22 Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol* 2012; 40: 63-70 [PMID: 21922136 DOI: 10.3892/ijo.2011.1202]
- 23 Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, Gwak GY, Kim KM, Kim YJ, Lee JW, Yoon JH. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 1383-1391.e6 [PMID: 25747273 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.055]
- 24 Ma H, Zhang Y, Wang Q, Li Y, He J, Wang H, Sun J, Pan K, Chen M, Xia J. Therapeutic safety and effects of adjuvant autologous RetroNectin activated killer cell immunotherapy for patients with primary hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 903-907 [PMID: 20364106]
- 25 Yu MA, Liang P, Yu XL, Han ZY, Dong XJ, Wang YU, Cheng C, Li X. Multiple courses of immunotherapy with different immune cell types for patients with hepatocellular carcinoma after microwave ablation. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1460-1466 [PMID: 26622507 DOI: 10.3892/etm.2015.2681]
- 26 周佩, 梁萍, 董宝玮, 于晓玲, 于杰, 徐迎新. 微波消融联合过继免疫治疗肝癌的临床. 同济大学学报 2012; 33: 71-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2012.04.016]
- 27 Zhou P, Liang P, Dong B, Yu X, Han Z, Xu Y. Phase I clinical study of combination therapy with microwave ablation and cellular immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 11: 450-456 [PMID: 21258206]
- 28 Lin M, Xu K, Liang S, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Niu L. Prospective study of percutaneous cryoablation combined with allogenic NK cell immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Immunol Lett* 2017; 184: 98-104 [PMID: 28274792 DOI: 10.1016/j.imlet.2017.03.004]
- 29 Liang S, Niu L, Xu K, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, Lin M. Tumor cryoablation in combination with natural killer cells therapy and Herceptin in patients with HER2-overexpressing recurrent breast cancer. *Mol Immunol* 2017; 92: 45-53 [PMID: 29040918 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032

崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 主要从事肝癌转移复发基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573019.

作者贡献分布: 文献搜集、论文撰写及投稿由邢晓侠完成; 吴思凡进行文献搜集; 崔杰峰对文章的框架构思与写作进行指导与修改.

通讯作者: 崔杰峰, 研究员, 博士生导师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2137

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

Xiao-Xia Xing, Si-Fan Wu, Jie-Feng Cui

Xiao-Xia Xing, Si-Fan Wu, Jie-Feng Cui, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573019.

Correspondence to: Jie-Feng Cui, Researcher, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. cui.jiefeng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Metastasis is the biggest obstacle to improving the treatment outcome and prognosis of tumor patients. A

better understanding of tumor metastasis mechanism is of great significance to improve cancer diagnosis and treatment levels. Previous studies on metastasis mechanism mainly focus on the interaction between cancer cells and stroma cells in primary tumors. Currently, some studies reveal that soluble factors derived from primary tumor cells reach target organs *via* systemic circulation and recruit bone marrow-derived cells (BMDCs). The recruited BMDCs interact with intrinsic cells to remodel the matrix microenvironment, ultimately facilitating the formation of pre-metastatic niche and the implementation of tumor metastasis in the target organ. Among them, cancer cell-secreted exosomes serve as an important bridge mediator to link primary tumor and pre-metastatic niche at distant target organ. This article reviews the latest discoveries on exosomes and their effect on pre-metastatic niche of tumor.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosomes; Pre-metastatic niche; Tumor; Metastasis

Xing XX, Wu SF, Cui JF. Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1390-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1390>

摘要

转移是影响肿瘤患者治疗效果与预后的最大障碍, 揭示肿瘤转移机制对肿瘤诊疗水平提高具有重大意义. 以往转移机制的研究多集中在原发瘤中癌细胞与间质细胞相互作用, 而近年研究显示, 原发瘤癌细胞也可释放一些活性物质随血液循环到达靶器官, 招募骨髓衍生细胞并与靶器官组织固有细胞相互作用, 对靶器官组织微环境进行改造重塑, 加速预转移龛

形成, 以利于转移在靶器官中的实现. 其中, 癌细胞来源的外泌体在介导原发瘤及远端靶器官预转移形成中发挥重要“桥梁”作用, 本文就外泌体与肿瘤预转移形成的最新进展进行总结阐述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 外泌体; 预转移; 肿瘤; 转移

核心提要: 肿瘤细胞来源外泌体在介导原发瘤及远端靶器官预转移形成中发挥重要“桥梁”作用, 本文就外泌体与肿瘤预转移形成的最新进展进行总结阐述.

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰. 外泌体与肿瘤预转移形成的新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1390-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1390>

0 引言

在认识肿瘤转移的历史进程中, 出现过三个具有里程碑意义的经典学说, 包括Paget的“种子土壤学说”^[1], Ewing的“解剖机制学说”^[2], 以及Bross和Blumenson^[3]的“转移瀑布学说”. 上述三个学说分别从转移非随机性, 转移途径, 转移的多因素、多阶段三个不同角度对实体肿瘤转移进行解释. 由于三种转移理论缺乏将原发瘤和远端靶器官转移灶直接联系起来的“桥梁”, 均未能较好地回答原发瘤是如何参与、影响远端转移靶器官选择以及远端转移灶形成. Kaplan等人^[4]的“预转移”学说的提出, 较好地汇集融合了上述三种转移理论, 在原发瘤与远端转移灶之间架起了一座联系的“桥梁”, 也为肿瘤的远端组织转移倾向研究提供了一种崭新的思路. 近年来, 外泌体在肿瘤转移中的作用越来越凸显, 外泌体介导的肿瘤细胞、基质细胞间“交叉对话”促进肿瘤侵袭转移报道不断增多^[5-8]. 另一方面, 来源于原发瘤的外泌体可随体循环到达靶器官, 招募骨髓衍生细胞与靶器官组织固有细胞相互作用, 重塑改造远端靶器官组织微环境, 加速预转移形成, 显示外泌体在连接原发瘤及远端靶器官预转移形成中所起的重要作用“桥梁”作用^[9].

1 肿瘤预转移学说提出及意义

转移是影响肿瘤患者治疗效果与预后的重要障碍. 恶性肿瘤细胞从原发瘤转移扩散至远处靶器官是一个涉及多基因、多因素、多步骤复杂分子病理事件. 一般将转移过程分为癌细胞从原发瘤脱落、局部侵犯、渗入血管、在循环中逃避免疫攻击、移出血管、靶器官增殖及转移灶形成等几个主要步骤^[10,11]. 前期肿瘤转移研究

多聚焦原发瘤及转移早、中期阶段的分子病理改变, 对转移后期靶器官选择、转移灶形成等分子事件的关注却明显不足. 近来研究提示, 癌细胞从原发部位脱落播散对肿瘤转移的实现, 条件并不充分, 而在远端靶器官组织形成适宜游离癌细胞定植的土壤微环境(龕), 对转移最终的实现将十分必要. 预转移概念提出凸显了肿瘤细胞定植转移靶器官前, 靶器官组织在原发瘤来源可溶因子、外泌体诱导作用下, 发生系列细胞、分子事件, 包括骨髓衍生细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)募集, 募集的BMDCs与固有细胞互作, 基质土壤重塑, 免疫抑制微环境等^[12-14], 上述系列改变对肿瘤转移后期靶器官选择、肿瘤细胞定植及转移灶形成均具有重要意义, 同时也是肿瘤转移在靶器官实现的重要节点和限速步骤. 组织转移倾向是实体瘤转移的显著特征, 但鉴于靶向转移同时关联到原发瘤与转移灶, 在体内外对其模拟的转移模型的构建及检测均要求较高, 也致使其确切分子机制依然大多未明. 肿瘤组织转移倾向研究先前多局限于肿瘤细胞自身基因、趋化因子受体、黏附分子等表达^[15-17], 此外, 浸润肿瘤细胞在靶器官分泌胞外糖蛋白如tenascin C^[18], 靶组织基质蛋白periostin高表达^[19], 也影响肿瘤细胞靶向转移及其在靶器官的定植生存. 肿瘤预转移聚焦肿瘤细胞定植靶器官前的细胞分子事件, 依托预转移理论, 越来越多的肿瘤来源的可溶性因子(如LOX, LOXL2等), 以及外泌体内含物(ITGαvβ5, ITGα6β4, ITGα6β1等)被相继发现在靶向特异脏器的重要作用^[20,21], 为肿瘤靶向转移的解析提供了全新的角度.

2 外泌体参与肿瘤侵袭转移的调控

正常细胞和病变细胞均可分泌外泌体^[22,23], 肿瘤细胞一般比正常细胞分泌更多的外泌体^[24]. 外泌体富含其来源细胞所含的生物活性分子, 包括四次跨膜蛋白(CD9, CD63和CD81), 热休克蛋白(Hsp60的, HSP70和HSP90)以及脂质(鞘磷脂、胆固醇、神经酰胺), 来自抗原呈递细胞的MHC-II, MVB(multivesicular bodies)合成相关蛋白(Alix, TSG101)等^[25-28]. 此外, 外泌体也含小RNA, 包括vaultRNA, mRNA, tRNA和miRNA^[29,30]. 外泌体内含物因生理、病理及来源细胞类型的不同而不同. 加之细胞外泌体分泌时, 其内含物组分存在分选, 外泌体内含物组成也不同于其来源细胞^[31], 上述差异的机制可能与运输所需内吞体分选转运复合体(endosomal-sorting complexes required for transport, ESCRT)有关^[32]. 另外泌体中miRNA分选也可能受hnRNP, 尤其是hnRNPA2B1调节^[33]. 肿瘤细胞从转移起始到靶器官定植、转移灶形成整个转移过程中, 均存在外泌体的参与^[34]. 但多数研究集中在原发瘤肿瘤细胞与周边基质细胞外泌体摄取、

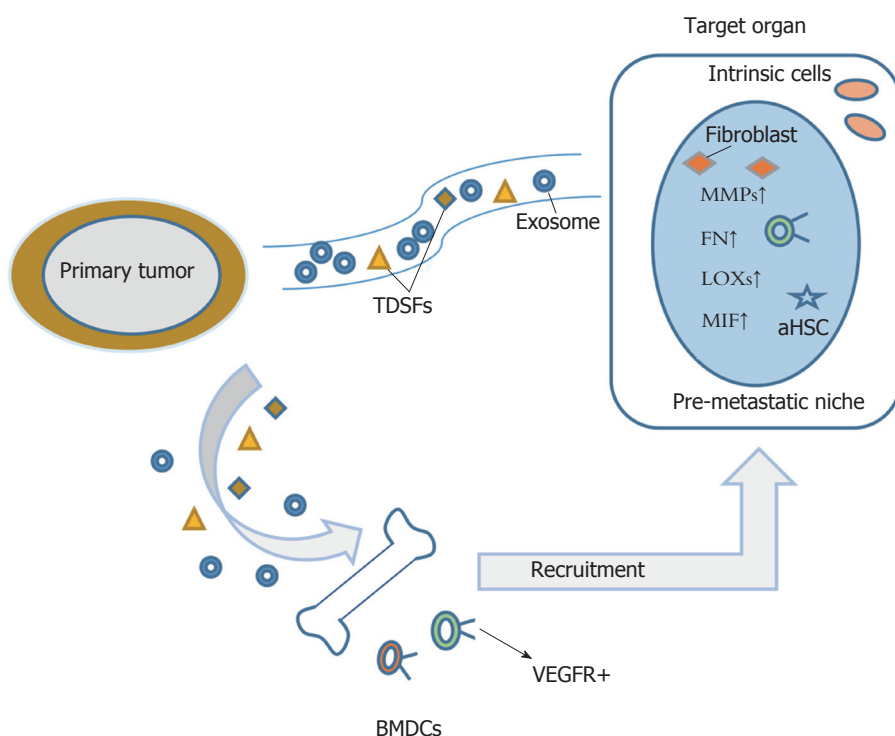


图1 外泌体促进肿瘤预转移形成示意图。aHSC: 活化肝星状细胞; BMDCs: 骨髓衍生细胞; FN: 纤维连接蛋白; LOXs: 赖氨酰氧化酶家族蛋白; MIF: 巨噬细胞迁移抑制因子; MMPs: 基质金属蛋白酶; TDSFs: 肿瘤来源可溶性因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体。

互动, 进而调控肿瘤侵袭转移。Fang等^[35]报道, 肝癌细胞来源外泌体miR-1247-3p直接靶向作用于 β -1, 4-半乳糖基转移酶III, 导致成纤维细胞中 β 1-整合素-NF- κ B信号通路的活化, 使成纤维细胞转化为癌症相关成纤维细胞(CAFs), 活化的CAF通过促炎细胞因子分泌如IL-6和IL-8进一步促进癌症进展。Cooks等^[36]报道, TP53基因突变的结肠癌细胞释放富含miR-1246的外泌体, 外泌体被周边巨噬细胞摄入后, 对巨噬细胞进行重编程。将M2巨噬细胞与TP53基因突变的HCT116细胞进行共培养, 再将共培养所得M2巨噬细胞与新鲜肿瘤细胞混合后皮下种植到NOD-SCID小鼠体内, 发现与对照组相比, 重编程后的巨噬细胞可促进肿瘤进展及转移, 进一步研究显示, 重编程后的巨噬细胞IL-10、MMPs、TGF- β 分泌量增多, 从而促进肿瘤的进展。Cassandra等^[37]发现, 用含有重组人转化生长因子- β (rhTGF β)或膀胱癌细胞来源外泌体的培养基培养正常成纤维细胞, 可增加成纤维细胞中 α SMA的表达量, 且经肿瘤来源的外泌体处理的成纤维细胞中FAP和Galectin蛋白的表达量也显著增加。CAF有侵入性生长和转移的特性, 可促进肿瘤进展和转移, 而癌细胞来源的外泌体含有TGF β , 可激活SMAD通路, 触发成纤维细胞分化成CAF。Sanchez等^[38]报道, 将前列腺癌细胞来源外泌体miRNA转染到前列腺正常成纤维细胞后, 细胞的迁移能力增强, 其MMPs以及RANKL表达均上调, 而两者高表达与肿瘤侵袭转移有关。由此不

难发现, 肿瘤细胞通过外泌体与基质细胞相互作用, 改变肿瘤微环境, 利于肿瘤进展和转移。

充足血供, 血管通透性改变及新血管生成是肿瘤生长及转移常见病理改变^[39], 外泌体可刺激血管生成并增加血管通透性, 使肿瘤细胞更易转移到远端靶器官。Fang等^[40]将可稳定表达miR-103的肝癌细胞种植于雄性裸鼠肝左叶后, 发现肿瘤血管通透性、外泌体miR-103水平、血循环中肿瘤细胞数目及肝和肺转移率均明显增加。进一步分析发现, 肝癌细胞来源外泌体miR-103进入内皮细胞, 可抑制血管内皮细胞钙黏蛋白、p120-连环蛋白和紧密连接蛋白(Zonula occludens-1, ZO-1)表达, 减弱内皮连接完整性并促进肿瘤转移。转移性乳腺癌细胞的外泌体miR-105, 可下调ZO-1, 也可有效破坏内皮细胞间紧密连接、增加血管通透性, 促进癌细胞渗出并迁移至远处靶器官^[41]。Yukawa等^[42]利用血管成像技术观察HepG2外泌体对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)管腔形成影响, 发现HepG2外泌体可表达HSP70及多种miRNAs, 参与HUVEC的管腔形成。Lee等^[43]报道, EIF3C过表达的肝癌细胞条件培养液与HUVEC细胞混合, HUVEC更易形成管腔, 经透射电镜和纳米颗粒跟踪分析证实, 上述条件培养液中外泌体含量增加, 将富含EIF3C的肝癌细胞外泌体与Huh7共同种植于裸鼠皮下, 可促进肿瘤生长, 此外, 免疫组化显示, 增长的肝癌组织也会导致EIF3C及内皮标志物CD31

表达增加. 进一步分析显示, EIF3C可活化S100A11, 参与血管生成.

3 外泌体促进肿瘤预转移形成

除原发瘤分泌的可溶性因子包括LOX, LOXL2, VEGF, PIGF等可诱导远端靶器官预转移形成外^[44,45], 原发瘤来源的外泌体也可通过多种方式影响预转移形成, 加速转移最终实现(图1). 肿瘤通常由许多基因型和表型不同亚克隆组成^[46], 不同的亚克隆可通过外泌体将其恶性特征转移到靶器官中其他细胞. Yu等^[47]报道, 低转移胰腺癌细胞Panc02摄取来自高转移胰腺癌细胞Panc02-H7外泌体, 其迁移侵袭能力明显增加, 此外高转移胰腺癌细胞外泌体可诱导小鼠肝预转移形成, 在肝预转移发生部位检测到预转移的典型细胞分子改变包括CD11b+CD45+骨髓来源细胞, SMA+的活化肝星状细胞, fibronectin, S100A8, S100A9的上调表达. Hoshino等^[21]发现, 来源于不同组织转移倾向肿瘤细胞外泌体呈现不同整合素表达谱, 且优先与被转移靶器官固有细胞融合吸收, 表达ITGαvβ5外泌体与Kupffer细胞结合, 介导肝转移, 而表达ITGα6β4和ITGα6β1外泌体结合肺成纤维细胞和上皮细胞, 控制肺转移. 吸收的特定整合素可显著上调靶器官固有细胞炎性因子S100基因表达并激活Src磷酸化, 启动预转移形成, 决定肿瘤细胞组织转移倾向. 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDCA)细胞来源的外泌体也可运载巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)到达肝脏, 诱导肝脏Kupffer细胞产生TGF-β并上调肝星状细胞纤维蛋白(fibronectin, FN)表达量, FN的沉积可促进骨髓衍生巨噬细胞和嗜中性粒细胞募集到肝脏, 促进肝预转移形成^[48]. 除肿瘤细胞外泌体中蛋白参与预转移诱导外, 外泌体所携带的miRNA和RNA也参与调控预转移形成. 将转移性大鼠胰腺癌细胞BSP73ASML来源的外泌体皮下注射到大鼠体内, 发现外泌体优先选择被大鼠淋巴结基质细胞(LnSTR)和肺成纤维细胞摄取, ASML来源外泌体miR-494和miR-542-3p靶向作用于钙黏蛋白-17(cdh17), 将这两种miRNA转染到LnSTR细胞或将上述外泌体与LnSTR细胞共培养, 可下调cdh17表达, 同时上调基质金属蛋白酶表达. 外泌体通过转移性miRNA影响预转移处的基质细胞, 适应肿瘤细胞转移需求, 进而为肿瘤细胞的定植创造有利条件^[49]. Liu等^[50]研究显示, 将肺癌细胞或黑色素瘤细胞皮下接种于Toll样受体3(toll-like receptor 3, TLR3)敲除的小鼠, 与野生型小鼠相比, 其肺转移率显著减少, 分析显示肿瘤来源外泌体RNAs激活肺泡上皮TLR3, 从而诱导肺中趋化因子分泌并募集嗜中性粒细胞, 促进肺预转移形成. 此外, Plebanek等^[51]研究发

现, 与未处理对照组比, 经转移性黑色素瘤来源外泌体预处理的裸鼠肺转移率显著增加. 而相同条件下, 经尾静脉分别注射来自转移性及非转移性黑色素瘤外泌体(Exo^M及Exo^{NM}), 非转移组肺转移率明显降低, 造成上述差异的原因可能与Exo^{NM}引起Ly6C^{low}亚群显著增加有关, 该细胞亚群存在巡逻单核细胞(patrolling monocytes, PMo), 有抗转移功能^[52]. 肿瘤细胞在转移生长期间对能量需求很大, 能量代谢对肿瘤细胞的生长和快速增殖十分重要. Fong等^[53]发现, 乳腺癌细胞在转移前阶段即可影响远端器官脑和肺对葡萄糖的摄取, 乳腺癌细胞外泌体将miR-122运输到远端靶器官, 影响预转移处细胞的代谢. 将外泌体静脉注射到NSG小鼠体内后, 小鼠肺成纤维细胞及脑星形胶质细胞可摄取上述外泌体, 降低丙酮酸激酶和GLUT1表达. 进一步分析发现乳腺癌细胞外泌体miR-122, 可下调丙酮酸激酶, 并抑制预转移处正常细胞对葡萄糖的摄取, 影响细胞能量代谢. 肿瘤细胞通常对能量需求较大, 而外泌体miR-122通过对靶器官内正常细胞能量代谢重编程, 抑制正常细胞营养利用, 从而为即将转移到靶器官的肿瘤细胞创造有利条件. 因此, 原发瘤通过外泌体与靶细胞进行信息交流, 赋予远端靶器官中靶细胞一些转移恶性特征, 加速预转移形成, 为肿瘤转移实现奠定了“土壤”基础.

4 展望

尽管外泌体介导肿瘤预转移形成的研究取得一些进展, 其参与肿瘤预转移调控机制研究依然存在不少挑战. 如肿瘤细胞分泌外泌体内含物种类中如蛋白、mRNA、miRNA等, 何种成分在诱导靶器官预转移形成中权重最大? 其是否与TDSFs存在联合诱导加速预转移形成; 外泌体内含物组成与其来源肿瘤细胞存在差异, 外泌体内含物分选机制对预转移形成是否至关重要; 界定预转移形成的细胞特征、分子特征尚需标准化, 体内示踪预转移形成的影像标准尚需统一; 现有的一些外泌体分离方法, 所获外泌体纯度差异大, 含有一些非外泌体物质干扰, 对实验结果可能产生影响^[54]. 此外, 预转移在肿瘤患者体内尚未被证实并形成检测分析的方法, 其临床应用受到限制. 相信随着技术手段的进步和新型动物模型相继建立, 必将有力地推动原发瘤来源外泌体介导预转移形成作用机制的阐明.

5 参考文献

- 1 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 2 Stevens AR, Ewing J. Adenocarcinoma of the testis in the adult. *Ann Surg* 1928; 88: 1074-1078 [PMID: 17866013 DOI: 10.1097/00000658-192812000-00013]
- 3 Bross IDJ, Blumenson LE. Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing

- sites. In: Weiss L(ed). Fundamental aspects of metastasis. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1976; 359-375
- 4 Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, MacDonald DD, Jin DK, Shido K, Kerns SA, Zhu Z, Hicklin D, Wu Y, Port JL, Altorki N, Port ER, Ruggero D, Shmelkov SV, Jensen KK, Rafii S, Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438: 820-827 [PMID: 16341007 DOI: 10.1038/nature04186]
 - 5 Chen L, Guo P, He Y, Chen Z, Chen L, Luo Y, Qi L, Liu Y, Wu Q, Cui Y, Fang F, Zhang X, Song T, Guo H. HCC-derived exosomes elicit HCC progression and recurrence by epithelial-mesenchymal transition through MAPK/ERK signalling pathway. *Cell Death Dis* 2018; 9: 513 [PMID: 29725020 DOI: 10.1038/s41419-018-0534-9]
 - 6 Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther* 2018 [PMID: 29476772 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.013]
 - 7 Chen Y, Zeng C, Zhan Y, Wang H, Jiang X, Li W. Aberrant low expression of p85 α in stromal fibroblasts promotes breast cancer cell metastasis through exosome-mediated paracrine Wnt10b. *Oncogene* 2017; 36: 4692-4705 [PMID: 28394344 DOI: 10.1038/onc.2017.100]
 - 8 Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Concise Review: Crosstalk of Mesenchymal Stroma/Stem-Like Cells with Cancer Cells Provides Therapeutic Potential. *Stem Cells* 2018; 36: 951-968 [PMID: 29603861 DOI: 10.1002/stem.2829]
 - 9 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]
 - 10 Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 274-284 [PMID: 19308067 DOI: 10.1038/nrc2622]
 - 11 Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275-292 [PMID: 22000009 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024]
 - 12 吴思凡, 郑琼丹, 崔杰峰. 预转移形成——肿瘤转移研究新方向. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1633-1639 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i18.1633]
 - 13 Steeg PS. Targeting metastasis. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 201-218 [PMID: 27009393 DOI: 10.1038/nrc.2016.25]
 - 14 Aguado BA, Bushnell GG, Rao SS, Jeruss JS, Shea LD. Engineering the pre-metastatic niche. *Nat Biomed Eng* 2017; 1 [PMID: 28989814 DOI: 10.1038/s41551-017-0077]
 - 15 Lawler K, Papouli E, Naceur-Lombardelli C, Mera A, Ougham K, Tutt A, Kimbung S, Hedenfalk I, Zhan J, Zhang H, Buus R, Dowsett M, Ng T, Pinder SE, Parker P, Holmberg L, Gillett CE, Grigoriadis A, Purushotham A. Gene expression modules in primary breast cancers as risk factors for organotropic patterns of first metastatic spread: a case control study. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 113 [PMID: 29029636 DOI: 10.1186/s13058-017-0881-y]
 - 16 Mauri FA, Pinato DJ, Trivedi P, Sharma R, Shiner RJ. Isogeneic comparison of primary and metastatic lung cancer identifies CX3CR1 as a molecular determinant of site-specific metastatic diffusion. *Oncol Rep* 2012; 28: 647-653 [PMID: 22614623 DOI: 10.3892/or.2012.1818]
 - 17 Satcher RL, Pan T, Cheng CJ, Lee YC, Lin SC, Yu G, Li X, Hoang AG, Tamboli P, Jonasch E, Gallick GE, Lin SH. Cadherin-11 in renal cell carcinoma bone metastasis. *PLoS One* 2014; 9: e89880 [PMID: 24587095 DOI: 10.1371/journal.pone.0089880]
 - 18 Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, Vanharanta S, Tavazoie SF, Morris PG, Downey RJ, Manova-Todorova K, Brogi E, Massagué J. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17: 867-874 [PMID: 21706029 DOI: 10.1038/nm.2379]
 - 19 Fukuda K, Sugihara E, Ohta S, Izuhara K, Funakoshi T, Amagai M, Saya H. Periostin is a key niche component for wound metastasis of melanoma. *PLoS One* 2015; 10: e0129704 [PMID: 26083413 DOI: 10.1371/journal.pone.0129704]
 - 20 Cox TR, Rumney RMH, Schoof EM, Perryman L, Høye AM, Agrawal A, Bird D, Latif NA, Forrest H, Evans HR, Huggins ID, Lang G, Linding R, Gartland A, Erler JT. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 2015; 522: 106-110 [PMID: 26017313 DOI: 10.1038/nature14492]
 - 21 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
 - 22 Munagala R, Aqil F, Gupta RC. Exosomal miRNAs as biomarkers of recurrent lung cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 10703-10714 [PMID: 26867772 DOI: 10.1007/s13277-016-4939-8]
 - 23 Pant S, Hilton H, Burczynski ME. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 1484-1494 [PMID: 22230477 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.037]
 - 24 Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: 1208-1215 [PMID: 27035812 DOI: 10.1172/JCI81135]
 - 25 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010; 16: 34-38 [PMID: 19627513 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x]
 - 26 Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476]
 - 27 Yoshioka Y, Konishi Y, Kosaka N, Katsuda T, Kato T, Ochiya T. Comparative marker analysis of extracellular vesicles in different human cancer types. *J Extracell Vesicles* 2013; 2 [PMID: 24009892 DOI: 10.3402/jev.v2i0.20424]
 - 28 Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 569-579 [PMID: 12154376 DOI: 10.1038/nri855]
 - 29 Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659 [PMID: 17486113 DOI: 10.1038/ncb1596]
 - 30 Nolte-t Hoen EN, Buermans HP, Waasdorp M, Stoorvogel W, Wauben MH, 't Hoen PA. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9272-9285 [PMID: 22821563 DOI: 10.1093/nar/gks658]
 - 31 Zhang X, Yuan X, Shi H, Wu L, Qian H, Xu W. Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 83 [PMID: 26156517 DOI: 10.1186/s13045-015-0181-x]
 - 32 Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, Manel N, Moita LF, Théry C, Raposo G. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *J Cell Sci* 2013; 126: 5553-5565 [PMID: 24105262 DOI: 10.1242/

- jcs.128868]
- 33 Villarroya-Beltri C, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Cabo F, Pérez-Hernández D, Vázquez J, Martín-Cofreces N, Martínez-Herrera DJ, Pascual-Montano A, Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun* 2013; 4: 2980 [PMID: 24356509 DOI: 10.1038/ncomms3980]
 - 34 Steinbichler TB, Dudás J, Riecheltmann H, Skvortsova II. The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 170-181 [PMID: 28215970 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.006]
 - 35 Fang T, Lv H, Lv G, Li T, Wang C, Han Q, Yu L, Su B, Guo L, Huang S, Cao D, Tang L, Tang S, Wu M, Yang W, Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 191 [PMID: 29335551 DOI: 10.1038/s41467-017-02583-0]
 - 36 Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, Patel KM, Robles AI, Morris J, Forshew T, Appella E, Gorgoulis VG, Harris CC. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246. *Nat Commun* 2018; 9: 771 [PMID: 29472616 DOI: 10.1038/s41467-018-03224-w]
 - 37 Ringuette Goulet C, Bernard G, Tremblay S, Chabaud S, Bolduc S, Pouliot F. Exosomes Induce Fibroblast Differentiation into Cancer-Associated Fibroblasts through TGF β Signaling. *Mol Cancer Res* 2018 [PMID: 29636362 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0784]
 - 38 Sánchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, Castellón EA, Fullá JA, Ramos CG, Triviño JC. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget* 2016; 7: 3993-4008 [PMID: 26675257 DOI: 10.18632/oncotarget.6540]
 - 39 Hughes CC. Endothelial-stromal interactions in angiogenesis. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 204-209 [PMID: 18391786 DOI: 10.1097/MOH.0b013e328297dbbc]
 - 40 Fang JH, Zhang ZJ, Shang LR, Luo YW, Lin Y, Yuan Y, Zhuang SM. Hepatoma cell-secreted exosomal microRNA-103 increases vascular permeability and promotes metastasis by targeting junction proteins. *Hepatology* 2018 [PMID: 29637568 DOI: 10.1002/hep.29920]
 - 41 Zhou W, Fong MY, Min Y, Somlo G, Liu L, Palomares MR, Yu Y, Chow A, O'Connor ST, Chin AR, Yen Y, Wang Y, Marcusson EG, Chu P, Wu J, Wu X, Li AX, Li Z, Gao H, Ren X, Boldin MP, Lin PC, Wang SE. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell* 2014; 25: 501-515 [PMID: 24735924 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.007]
 - 42 Yukawa H, Suzuki K, Aoki K, Arimoto T, Yasui T, Kaji N, Ishikawa T, Ochiya T, Baba Y. Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep* 2018; 8: 6765 [PMID: 29713019 DOI: 10.1038/s41598-018-24563-0]
 - 43 Lee HY, Chen CK, Ho CM, Lee SS, Chang CY, Chen KJ, Jou YS. EIF3C-enhanced exosome secretion promotes angiogenesis and tumorigenesis of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2018; 9: 13193-13205 [PMID: 29568350 DOI: 10.18632/oncotarget.24149]
 - 44 Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, Le QT, Giaccia AJ. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; 15: 35-44 [PMID: 19111879 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.11.012]
 - 45 Wu S, Zheng Q, Xing X, Dong Y, Wang Y, You Y, Chen R, Hu C, Chen J, Gao D, Zhao Y, Wang Z, Xue T, Ren Z, Cui J. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99 [PMID: 29728125 DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z]
 - 46 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
 - 47 Yu Z, Zhao S, Ren L, Wang L, Chen Z, Hoffman RM, Zhou J. Pancreatic cancer-derived exosomes promote tumor metastasis and liver pre-metastatic niche formation. *Oncotarget* 2017; 8: 63461-63483 [PMID: 28969005 DOI: 10.18632/oncotarget.18831]
 - 48 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
 - 49 Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia* 2013; 15: 281-295 [PMID: 23479506]
 - 50 Liu Y, Gu Y, Han Y, Zhang Q, Jiang Z, Zhang X, Huang B, Xu X, Zheng J, Cao X. Tumor Exosomal RNAs Promote Lung Pre-metastatic Niche Formation by Activating Alveolar Epithelial TLR3 to Recruit Neutrophils. *Cancer Cell* 2016; 30: 243-256 [PMID: 27505671 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.021]
 - 51 Plebanek MP, Angeloni NL, Vinokour E, Li J, Henkin A, Martinez-Marin D, Filleur S, Bhowmick R, Henkin J, Miller SD, Ifergan I, Lee Y, Osman I, Thaxton CS, Volpert OV. Pre-metastatic cancer exosomes induce immune surveillance by patrolling monocytes at the metastatic niche. *Nat Commun* 2017; 8: 1319 [PMID: 29105655 DOI: 10.1038/s41467-017-01433-3]
 - 52 Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, Herrley E, Rasquinha N, McArdle S, Wu R, Peluso E, Metzger D, Ichinose H, Shaked I, Chodaczek G, Biswas SK, Hedrick CC. Patrolling monocytes control tumor metastasis to the lung. *Science* 2015; 350: 985-990 [PMID: 26494174 DOI: 10.1126/science.aac9407]
 - 53 Fong MY, Zhou W, Liu L, Alontaga AY, Chandra M, Ashby J, Chow A, O'Connor ST, Li S, Chin AR, Somlo G, Palomares M, Li Z, Tremblay JR, Tsuyada A, Sun G, Reid MA, Wu X, Swiderski P, Ren X, Shi Y, Kong M, Zhong W, Chen Y, Wang SE. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183-194 [PMID: 25621950 DOI: 10.1038/ncb3094]
 - 54 Lobb RJ, Becker M, Wen SW, Wong CS, Wiegmanns AP, Leimgruber A, Möller A. Optimized exosome isolation protocol for cell culture supernatant and human plasma. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27031 [PMID: 26194179 DOI: 10.3402/jev.v4.27031]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

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

陈华涛, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤疾病的治疗及临床研究.

基金项目: 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063; 武汉市卫生计生委科研基金项目, No. WX16C39.

作者贡献分布: 本文由陈华涛、瞿紫微、肖新波及赵春翔共同完成.

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

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-03

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-18

Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

Hua-Tao Chen, Zi-Wei Qu, Xin-Bo Xiao, Chun-Xiang Zhao

Hua-Tao Chen, Zi-Wei Qu, Xin-Bo Xiao, Chun-Xiang Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

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

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-03

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To detect the expression of Jagged 2 in human colon

carcinoma and to analyze its clinical significance.

METHODS

The expression of Jagged 2 mRNA and protein in 42 cases of human colon carcinoma and adjacent non-tumorous tissues was detected by real-time quantitative PCR, immunohistochemistry, and Western blot. The relationship between Jagged 2 expression and clinicopathologic characteristics of colon carcinoma was then analyzed.

RESULTS

Jagged 2 mRNA and protein can be detected in colon carcinoma tissues and adjacent non-tumorous tissues. The expression of Jagged 2 mRNA and protein in colon carcinoma was significantly higher than that in matched adjacent non-tumorous tissues ($P < 0.05$). Immunohistochemical staining demonstrated that the percentage of Jagged 2 positive cells in colon carcinoma was significantly higher than that in matched adjacent non-tumorous tissues (85.7% vs 33.3%, $\chi^2 = 23.92$, $P < 0.01$), and the expression of Jagged 2 had a significant correlation with histopathological grade, Duke's stage, depth of invasion, and lymph node metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The expression of Jagged 2 is up-regulated in colon carcinoma, suggesting that Jagged 2 may be involved in the carcinogenesis, invasion, and metastasis of colon cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; Jagged 2; Immunohistochemistry; Real-time PCR; Western blot

Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX. Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1396>

摘要

目的

探讨Jagged2在结肠癌中的表达及其临床意义。

方法

应用免疫组化、实时定量PCR及蛋白质印迹等方法检测Jagged2在42例结肠癌及癌旁组织中的表达,并结合免疫组化结果及结肠癌患者的临床病理资料进行统计学分析。

结果

结肠癌及癌旁组织中均检测到Jagged2 mRNA和蛋白质的表达。Jagged2在结肠癌中的表达水平明显高于其对应的癌旁组织($P<0.05$);免疫组化染色结果显示, Jagged2在结肠癌组织中的阳性比例显著高于癌旁组织(85.7% vs 33.3%, $\chi^2 = 23.92$, $P<0.01$),且Jagged2的表达与肿瘤分化程度、Dukes分期、淋巴结转移及浸润深度密切相关($P<0.05$)。

结论

Jagged2在结肠癌肿瘤组织中表达上调,可能与结肠癌的发生发展和浸润转移等恶性生物学行为相关。

关键词: 结肠癌; Jagged2; 免疫组织化学; 实时定量PCR; 蛋白质印迹

核心提要: 结肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着国人的身体健康,进一步加强对结肠癌恶性生物学特性的研究,分析Jagged2在结肠癌组织中表达与其肿瘤进展及浸润转移情况的相关性,从而指导判断结肠癌患者生存预后,有着极其重要的临床意义。

陈华涛, 瞿紫薇, 肖新波, 赵春翔. Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(23): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1396>

0 引言

结肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在我国呈上升趋势,严重威胁着国人的身体健康^[1]。尽管目前临床手术方式和各种综合治疗方法不断改进,然而部分肿瘤细胞对化疗药物极其耐药,且早期易发生侵袭转移,导致局部复发或/和远处转移,成为患者难以治愈而最终死亡的关键原因^[2]。因此,进一步加强对结肠癌

恶性生物学特性的研究,寻找新的诊疗靶点仍是当前研究的重点。

Notch信号通路是一条高度保守并能决定细胞命运的关键通路。在哺乳动物中,Notch通路通过其受体与配体间相互作用参与了胚胎发育、细胞增殖、分化与凋亡等多种生物学过程的调控^[3]。近年来研究发现Notch信号通路在人类肿瘤中存在异常活化,且其异常激活与肿瘤的发生和发展密切相关,已成为当今肿瘤学研究的热点^[4,5]。Jagged2是Notch通路的配体之一,研究表明其在肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌等多种人类恶性肿瘤中发挥了重要作用^[6-9]。然而目前关于Jagged2在结肠癌中的研究较少,其在结肠癌中的表达情况和意义尚不明确。本研究通过检测结肠癌及癌旁组织中Jagged2的表达,并分析其与结肠癌临床病理特征之间的关系,旨在初步探讨Jagged2在结肠癌中的表达特点及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-06/2015-06武汉市第一医院诊断为结肠癌并行手术切除的组织标本共42例,所有标本均经病理确诊为腺癌。其中男性30例,女性12例,年龄28-76岁,中位年龄58.5岁。肿瘤位于近段结肠26例,远端结肠16例。病理分期按Duke分期A期12例、B期7例、C期20例、D期3例。按分化程度分为高分化10例,中分化18例,低分化14例。经病理证实有淋巴结转移22例,无淋巴结转移20例。浸润深度未侵及浆膜者13例,侵及浆膜者29例。癌旁组织来源于同期肿瘤切除距肿瘤边缘5 cm以外肠管黏膜。所有病例均无其他严重内科疾病或伴发其他恶性肿瘤,术前均未行放疗或化疗。标本在术后立即置于液氮罐中低温保存。12例组织标本行PCR和蛋白质印迹检测,42例标本行石蜡包埋。TRIzol购于Invitrogen公司(美国);逆转录试剂盒(FSQ-101),荧光定量PCR试剂盒(QPK-201)均购于TOYOBO公司(日本);Jagged2及GAPDH引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。兔抗人Jagged2多克隆抗体购于Abcam公司(英国);鼠抗人GAPDH单克隆抗体购于Proteintech公司(美国);免疫组化SABC试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 方法

1.2.1 RNA提取和cDNA合成: 取组织约50 mg,按TRIzol说明书提取总RNA。紫外分光光度计(Eppendorf-BioPhotometer, 德国)检测并计算RNA的纯度和浓度。以1 μ g RNA为模板,按cDNA第一链合成逆转录试剂盒说明书合成cDNA,产物保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。

1.2.2 实时定量PCR检测mRNA的表达: ABI7500荧光定量PCR仪上进行检测,反应如下: 95 $^{\circ}$ C 3 min, 95 $^{\circ}$ C

表 1 Jagged2蛋白表达与结肠癌临床病理特征之间的关系

临床资料	n	Jagged2蛋白表达		χ^2 值	P值
		阳性 (n = 36)	阴性 (n = 6)		
年龄 (岁)				0.00	0.93
≤55	25	21	4		
>55	17	15	2		
性别				0.04	0.78
男性	30	25	5		
女性	12	11	1		
肿瘤部位				0.04	0.97
近段结肠	26	22	4		
远段结肠	16	14	2		
肿瘤大小 (cm)				0.22	0.65
<5	28	23	5		
≥5	14	13	1		
分化程度				4.60	0.03
高分化	10	6	4		
中-低分化	32	30	2		
Dukes分期				6.09	0.01
A+B	19	13	6		
C+D	23	23	0		
浸润深度				6.35	0.01
未及浆膜	13	8	5		
浆膜以外	29	28	1		
淋巴结转移				5.44	0.02
无	20	14	6		
有	22	22	0		

15 s, 65 °C 1 min, 65 °C 读取数据; 40次循环. Jagged2引物序列上游为5'-AGGTGGAGACGGTTGTTACG-3', 下游为5'-TTGCACTGGTAGAGCACGTC-3'. GAPDH引物序列上游为5'-GGGTGTGAACCATGAGAAGT-3', 下游为5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3'. 以上过程设置3个复孔. 荧光信号达到设定阈值所经历的循环数即CT值, 样本目的基因循环阈值与内参基因循环阈值的差异为 Δ CT, 实验样本与对照样本(正常肠管黏膜组织) Δ CT的差异为 $\Delta\Delta$ CT. 以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算基因的相对表达量.

1.2.3 蛋白质印迹检测目的蛋白的表达: 提取组织蛋白并经BCA法检测其浓度. 以20 μg蛋白/泳道上样并进行电泳, 转膜, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 然后加入GAPDH一抗(1:5000)和Jagged2一抗(1:500)于4 °C孵育过夜, TBST洗膜后二抗(1:2000)室温孵育2 h, 之后用化学发光(ECL)试剂(美国Pierce公司)于凝胶成像仪中曝光. 结果用ImageJ进行分析, 计算目的蛋白与GAPDH的光密度比值.

1.2.4 免疫组织化学法检测蛋白表达: 标本常规石蜡包埋、4 μm厚度切片. Jagged2一抗浓度为1:100. 按SABC试剂说明书进行. 用PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳

性的结肠癌切片作阳性对照. 两位高年资病理科医师在双盲条件下进行分析, 判定标准参照文献^[8]. Jagged2主要为胞浆着色. 每张切片随机观察5个高倍视野(400倍)读取阳性细胞数, 并计算阳性细胞百分率. 根据阳性细胞染色程度及阳性细胞百分数评分之和的均值综合判断: 不着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 黄褐色为3分. 阳性细胞数<5%为0分, 5%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分. 结果判定: 总分<2判定为阴性, 总分≥2判定为阳性.

统计学处理 所有数据采用SPSS17.0软件进行分析. 两个样本均数间比较用Student's *t* 检验. Jagged2阳性表达率和临床病理资料之间的相关性分析采用 χ^2 检验. *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Jagged2mRNA在结肠癌及癌旁组织中的表达 实时荧光定量PCR结果显示, Jagged2mRNA在癌旁组织及结肠癌肿瘤组织中均有表达, 但12对中有11对(91.7%)癌组织的Jagged2mRNA表达水平高于对应的癌旁组织(图1A), 二者表达水平有统计学意义(*P*<0.05, 图1B).

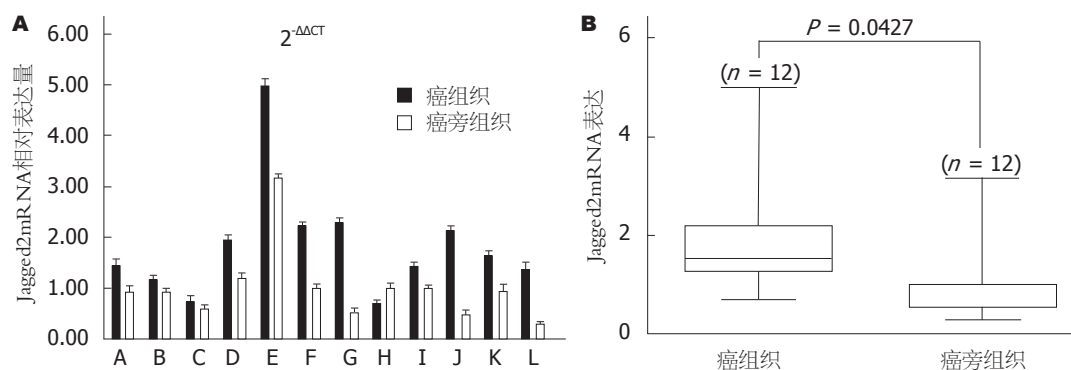


图1 实时定量PCR检测Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的表达. A: Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的相对表达量; B: Jagged2 mRNA在结肠癌和癌旁组织中的表达.

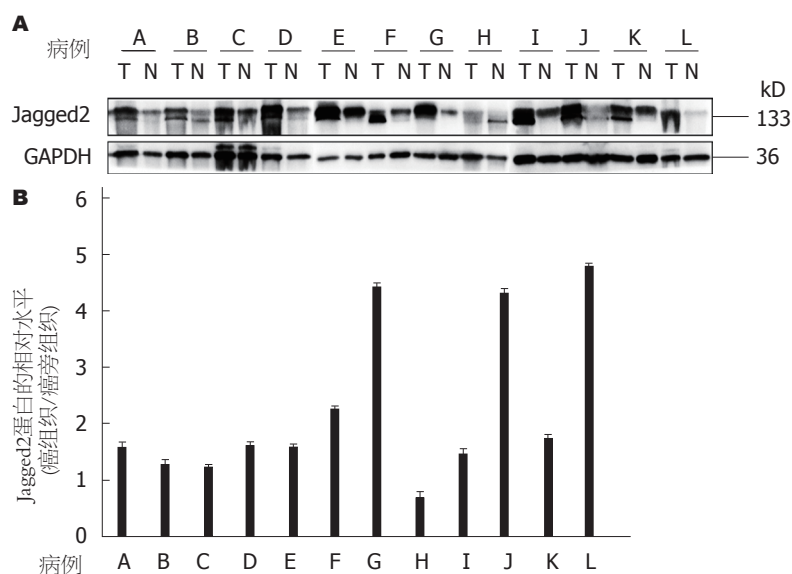


图2 蛋白质印迹检测Jagged2蛋白在结肠癌和癌旁组织中的表达. A: 12对结肠癌和癌旁组织中Jagged2蛋白的表达; B: 12对癌组织对于自身癌旁组织Jagged2蛋白的相对表达水平. T: 癌组织; N: 癌旁组织.

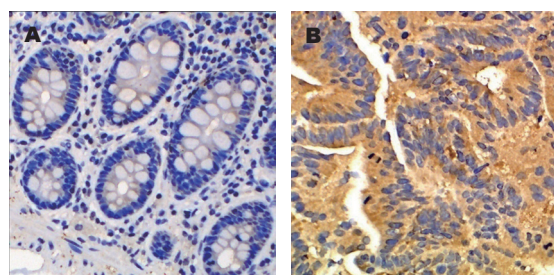


图3 免疫组织化学检测Jagged2蛋白在结肠癌和癌旁组织中的表达($\times 200$). A: 癌旁组织中Jagged2阴性表达; B: 癌组织中Jagged2阳性表达.

2.2 蛋白质印迹检测结果 在12对结肠癌组织中有11对(91.7%)癌组织的Jagged2蛋白表达量高于对应的癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图2).

2.3 Jagged2蛋白在结肠癌及癌旁组织中的表达 Jagged2在所有癌组织及大部分癌旁组织中均有表达, 其主要

定位于胞浆(图3). 42例结肠癌组织中Jagged2阳性表达率为85.7%(36/42), 而对应的癌旁组织中Jagged2阳性表达率为33.3%(14/42), 差异有统计学意义($\chi^2 = 23.92$, $P < 0.01$).

2.4 Jagged2蛋白表达与结肠癌临床病理特征之间的关系 统计学结果显示, Jagged2蛋白的表达与患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小无关; 而与肿瘤的分化程度、Dukes分期、浸润深度及淋巴结转移情况有关($P < 0.05$, 表1).

3 讨论

当前研究认为结肠癌的发生发展是一个多基因改变和多因素参与的复杂过程, 其中异常信号转导在此过程中占主要地位^[10,11]. 因此, 进一步阐明结肠癌细胞中关键信号分子的作用, 并寻找新的治疗干预靶点成为提高结肠癌治疗效果的关键.

Notch通路是由受体、配体以及下游的效应蛋白构成的连锁信号通路, 目前已经发现多种Notch通路蛋白在人类肿瘤中呈高表达, 且其表达程度与肿瘤侵袭转移、耐药及患者预后密切相关^[4]. 此外, Notch通路还被认为参与了肿瘤干细胞恶性生物学特性的维持, 其蛋白异常活化是细胞恶性转化、浸润的重要环节^[12,13]. 而在结肠癌中, Zhang等^[14]报道Notch受体蛋白Notch1在结肠癌组织中的表达明显高于正常结肠黏膜组织, 且其表达与Dukes分期及淋巴结转移呈正相关. Sonoshita等^[15]发现抑癌基因Aes能通过抑制Notch通路阻止结肠癌细胞侵袭转移. Meng等^[16]利用 γ -分泌酶抑制剂阻断Notch信号通路后能显著增加结肠癌细胞对化疗药物的敏感性. 由此可见Notch信号通路在结肠癌恶性生物学进程中发挥着极为重要的作用.

Jagged2是Notch通路配体蛋白的主要成员之一, 研究表明Jagged2在胚胎发育、细胞分化及成熟等过程中扮演着重要角色^[17-19], 然而关于其在肿瘤中的作用目前仅有少量文献报道. Zhang等^[8]报道Jagged2在肝癌中的表达水平较对应的癌旁组织升高, 且与肿瘤的分期和肝内转移呈正相关. Yang等^[6]利用小鼠体内模型研究发现Jagged2能调节细胞的上皮间质转换过程, 进而促进肺癌细胞侵袭转移. 而Xing等^[7]报道在缺氧条件下, Jagged2能促进乳腺癌细胞转移并维持其干细胞的自我更新特性. 值得注意的是, 最新研究发现Jagged2在90%以上的胰腺癌细胞中高表达, 下调Jagged2表达能显著抑制胰腺癌细胞的侵袭转移, 而这种效应并不依赖于Notch下游通路的激活, 提示Jagged2在肿瘤中可能通过非经典Notch通路发挥作用^[9,20].

目前关于Jagged2在结肠癌中的研究报道并不多见. 我们的研究显示, Jagged2 mRNA和蛋白在结肠癌组织及对应的癌旁组织中的表达差异具有统计学意义, 在结肠癌中Jagged2表达上调. 同时我们还发现, Jagged2蛋白的表达与结肠癌的分化程度、Dukes分期、浸润深度及淋巴结转移情况呈正相关, 提示Jagged2可能在结肠癌的进展及浸润转移过程中起着重要作用, 这与前述研究结果相类似.

总之, 本研究通过检测发现Jagged2在结肠癌组织中表达上调, 且与其肿瘤进展及浸润转移情况相关, 而肿瘤的浸润转移是影响结肠癌患者生存预后的重要因素. 因此, Jagged2有潜力成为结肠癌的一个预后判断指标, 指导患者的生存预后. 但目前Jagged2在肿瘤中所扮演的角色及调控机制尚未完全阐明, 而其在结肠癌中的功能机制尚需进一步研究.

文章亮点

实验背景

Notch1信号通路的激活与肿瘤的发生和发展有关, Jagged2蛋白作为Notch2的主要配体, 其与肿瘤的关系有待验证, 尤其是在结肠癌当中, Jagged2在结肠癌患者中的表达和临床特征的关系需要深入研究.

实验动机

研究Jagged2在蛋白和mRNA水平在结肠癌患者肿瘤组织和癌旁当中表达的差异. 进一步研究其与患者临床资料的关系, 分析Jagged2蛋白在结肠癌进展中的作用.

实验目标

明确Jagged2蛋白与结肠癌患者的关系, 为结肠癌患者预后以及治疗策略提供新的靶点做铺垫.

实验方法

采用Q-PCR, Western以及特发性血色素沉着, 研究目的分子的表达. 检验分析采用配对t检验和 χ^2 检验.

实验结果

Jagged在蛋白水平和mRNA水平在结肠癌组织中的表达都高于相应的癌旁组织, 此外Jagged蛋白的表达水平与肿瘤的分化, 浸润程度, 淋巴结的转移和患者临床分期有关. 提示Jagged蛋白在结肠癌的发展当中起到了重要的作用.

实验结论

本研究发现Jagged2蛋白和mRNA在结肠癌组织中表达相对较高, 并且与患者的肿瘤分化程度、浸润程度、淋巴结的转移、患者临床分期密切相关. 说明Jagged2与结肠癌的发展有关. 作为Notch2的主要配体之一, Jagged2很有可能是通过与Notch2相互作用从而激活Notch信号通路, 参与对结肠癌生长侵袭和转移的调控.

展望前景

Jagged2蛋白与结肠癌的进展有关, Jagged2蛋白与患者的预后有待接下来的研究, 此外Notch通路的激活与肿瘤的发生和发展关系密切, 阻断Jagged2蛋白与Notch2的相互作用有望成为肿瘤治疗的靶点之一.

4 参考文献

- 1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003~2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012;

- 21: 179-182
- 2 Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 135-149 [PMID: 19072376 DOI: 10.1586/17474124.2.1.135]
- 3 Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate. *Development* 2004; 131: 965-973 [PMID: 14973298 DOI: 10.1242/dev.01074]
- 4 Roy M, Pear WS, Aster JC. The multifaceted role of Notch in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 52-59 [PMID: 17178457 DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.001]
- 5 Takebe N, Nguyen D, Yang SX. Targeting notch signaling pathway in cancer: clinical development advances and challenges. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 140-149 [PMID: 24076266 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.005]
- 6 Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, Zang Y, Lin W, Thilaganathan N, Alvarez CA, Moreira DC, Creighton CJ, Gregory PA, Goodall GJ, Kurie JM. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1373-1385 [PMID: 21403400 DOI: 10.1172/JCI42579]
- 7 Xing F, Okuda H, Watabe M, Kobayashi A, Pai SK, Liu W, Pandey PR, Fukuda K, Hirota S, Sugai T, Wakabayashi G, Koeda K, Kashiwaba M, Suzuki K, Chiba T, Endo M, Mo YY, Watabe K. Hypoxia-induced Jagged2 promotes breast cancer metastasis and self-renewal of cancer stem-like cells. *Oncogene* 2011; 30: 4075-4086 [PMID: 21499308 DOI: 10.1038/onc.2011.122]
- 8 Zhang J, Tu K, Yang W, Li C, Yao Y, Zheng X, Liu Q. Evaluation of Jagged2 and Gli1 expression and their correlation with prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep* 2014; 10: 749-754 [PMID: 24858621 DOI: 10.3892/mmr.2014.2246]
- 9 Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, Offerhaus GJ, Fan X, Henderson CM, Matsui W, Eberhart CG, Maitra A, Feldmann G. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2291-2301 [PMID: 19258443 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2004]
- 10 Tsunoda T, Nakamura T, Ishimoto K, Yamaue H, Tanimura H, Saijo N, Nishio K. Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA microarray. *Anticancer Res* 2001; 21: 137-143 [PMID: 11299727]
- 11 Slattery ML, Herrick JS, Lundgreen A, Fitzpatrick FA, Curtin K, Wolff RK. Genetic variation in a metabolic signaling pathway and colon and rectal cancer risk: mTOR, PTEN, STK11, RPKAA1, PRKAG2, TSC1, TSC2, PI3K and Akt1. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1604-1611 [PMID: 20622004 DOI: 10.1093/carcin/bgq142]
- 12 Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, Miele L. Targeting Notch to target cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3141-3152 [PMID: 20530696 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2823]
- 13 Hovinga KE, Shimizu F, Wang R, Panagiotakos G, Van Der Heijden M, Moayedpardazi H, Correia AS, Soulet D, Major T, Menon J, Tabar V. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem cells via an endothelial cell intermediate. *Stem Cells* 2010; 28: 1019-1029 [PMID: 20506127 DOI: 10.1002/stem.429]
- 14 Zhang Y, Li B, Ji ZZ, Zheng PS. Notch1 regulates the growth of human colon cancers. *Cancer* 2010; 116: 5207-5218 [PMID: 20665495 DOI: 10.1002/cncr.25449]
- 15 Sonoshita M, Aoki M, Fuwa H, Aoki K, Hosogi H, Sakai Y, Hashida H, Takabayashi A, Sasaki M, Robine S, Itoh K, Yoshioka K, Kakizaki F, Kitamura T, Oshima M, Taketo MM. Suppression of colon cancer metastasis by Aes through inhibition of Notch signaling. *Cancer Cell* 2011; 19: 125-137 [PMID: 21251616 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.11.008]
- 16 Meng RD, Shelton CC, Li YM, Qin LX, Notterman D, Paty PB, Schwartz GK. gamma-Secretase inhibitors abrogate oxaliplatin-induced activation of the Notch-1 signaling pathway in colon cancer cells resulting in enhanced chemosensitivity. *Cancer Res* 2009; 69: 573-582 [PMID: 19147571 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2088]
- 17 Jiang R, Lan Y, Chapman HD, Shawber C, Norton CR, Serreze DV, Weinmaster G, Gridley T. Defects in limb, craniofacial, and thymic development in Jagged2 mutant mice. *Genes Dev* 1998; 12: 1046-1057 [PMID: 9531541]
- 18 Cereseto A, Tsai S. Jagged2 induces cell cycling in confluent fibroblasts susceptible to density-dependent inhibition of cell division. *J Cell Physiol* 2000; 185: 425-431 [PMID: 11056013 DOI: 10.1002/1097-4652(200012)185:3<425::J.11056013>3.0.CO;2-U]
- 19 DeHart SL, Heikens MJ, Tsai S. Jagged2 promotes the development of natural killer cells and the establishment of functional natural killer cell lines. *Blood* 2005; 105: 3521-3527 [PMID: 15650053 DOI: 10.1182/blood-2004-11-4237]
- 20 Hu Y, Su H, Li X, Guo G, Cheng L, Qin R, Qing G, Liu H. The NOTCH ligand JAGGED2 promotes pancreatic cancer metastasis independent of NOTCH signaling activation. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 289-297 [PMID: 25351917 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0501]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

西藏、四川藏汉族健康人群 *Helicobacter pylori* 感染情况比较

陈 莱, 刘 超, 宦 徽, 胡仁伟, 吴 浩, 邓 凯

陈莱, 刘超, 宦徽, 四川大学华西医院西藏成都分院消化内科 四川省成都市 610041

胡仁伟, 吴浩, 邓凯, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

陈莱, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌及消化系统常见疾病诊疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81600511; 四川大学青年启动基金, No. 2017SCU11073.

作者贡献分布: 此课题由邓凯与陈莱设计; 研究过程数据收集由陈莱、刘超、宦徽、胡仁伟、吴浩及邓凯完成; 数据分析由陈莱、胡仁伟、吴浩及邓凯完成; 本论文写作由陈莱与刘超完成; 邓凯审核.

通讯作者: 邓凯, 副教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院消化内科. dengkai11111@qq.com
电话: 028-85423387

收稿日期: 2018-06-12

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-08-18

A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

Mo Chen, Chao Liu, Hui Huan, Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng

Mo Chen, Chao Liu, Hui Huan, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600511; Fundamental Research Funds for Central Universities, No. 2017SCU11073.

Correspondence to: Kai Deng, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital,

Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dengkai11111@qq.com

Received: 2018-06-12

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To compare the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Tibetan and Han subjects from Tibet and Sichuan province.

METHODS

A retrospective study for investigating *H. pylori* infection was performed among Tibetan and Han subjects who underwent the ¹⁴C-urea breath test at the Tibetan Chengdu Branch Hospital and West China Hospital. The clinical characteristics (residential address, *H. pylori* infection status, etc.) were collected and recorded.

RESULTS

A total of 2163 subjects from Tibet (Tibetan/Han, 547/297) and Sichuan province (Tibetan/Han, 308/1011) were enrolled in this retrospective study. The overall *H. pylori* positive rate in Tibet was significantly lower than that in Sichuan province (50.8% vs 39.3%, $P < 0.001$). The *H. pylori* positive rate in Tibetan subjects from both Tibet and Sichuan was significantly higher than that in Han people (56.9% vs 39.7%, $P < 0.001$; 52.3% vs 35.4%, $P < 0.001$). No significant difference was observed in the *H. pylori* positive rate between Tibetan subjects from Tibet and Sichuan ($P = 0.196$) or Han subjects from Tibet and Sichuan ($P = 0.192$). The *H. pylori* positive rate of Han ethnic subjects significantly increased in the older age group (age < 45 vs age ≥ 45 : 32.3% vs 40.5%, $P = 0.002$). However, the *H. pylori* positive rate of Tibetan subjects significantly decreased in the older age group (age < 45

vs age ≥ 45 : 61.5% vs 50.0%, $P = 0.001$).

CONCLUSION

The *H. pylori* prevalence rate is higher in Tibetan subjects than in Han subjects from Sichuan province and Tibet. The *H. pylori* prevalence rate is positively correlated with age in Han subjects, but is negatively correlated with age in Tibetan subjects.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Tibetan; Sichuan; Tibet; Age

Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K. A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1402-1407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1402.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1402>

摘要

目的

比较分析西藏和四川地区藏幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的情况。

方法

检索西藏成办分院及华西医院接受¹⁴C呼气试验检查的体检者, 筛选来自西藏和四川地区的藏汉族体检资料, 并收集临床资料、常居留地、*H. pylori*检测结果等。

结果

西藏和四川地区分别纳入藏汉族体检者547/297和308/1011例, 其总体*H. pylori*阳性率西藏明显高于四川(50.8%/39.3%, $P < 0.001$)。西藏和四川地区的藏族健康人群*H. pylori*阳性率均高于汉族(56.9%/39.7%, $P < 0.001$; 52.3%/35.4%, $P < 0.001$)。藏族和汉族健康人群*H. pylori*阳性率在西藏与四川地区之间无差异($P = 0.196$ 和 $P = 0.192$)。高龄组的*H. pylori*阳性率在汉族健康人群中出现升高, 而在藏族健康人群中出现降低(年龄 < 45 vs 年龄 ≥ 45 : 32.3%/40.5%, $P = 0.002$; 61.5%/50.0%, $P = 0.001$)。

结论

西藏与四川地区藏汉族健康人群的*H. pylori*感染情况相似, 均为藏族高于汉族。汉族健康人群*H. pylori*感染与年龄正相关, 而藏族健康人群却相反。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 藏族; 四川; 藏区; 年龄

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在我国健康人群中普遍存在, 藏区感染尤其严重。本

研究通过比较西藏和四川地区汉族间*H. pylori*感染的情况, 从而进一步了解各地区、民族间*H. pylori*感染的差异, 为更有效地制定差异化的*H. pylori*防治策略提供依据, 有利于提升藏区民众健康水平。

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯. 西藏、四川藏汉族健康人群*H. pylori*感染情况比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26(23): 1402-1407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1402.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1402>

0 引言

藏族是我国少数民族之一, 主要定居于青藏高原, 因所处地理环境特殊, 造就了藏族地区民众的生活方式以及饮食习惯与内地存在明显的差异, 而这些因素可能进一步引起幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在流行分布上的差异。

藏族主要遍布于我国西藏、青海、四川西部、云南等西南地区, 所分布地域辽阔, 各地区藏民虽同属藏族, 但所处地理环境、生活习俗以及观念文化均存在一定差异。众所周知卫生条件及饮食习惯^[1-4]、社会经济家庭因素^[4-8]等与*H. pylori*感染率的升高有关, 那么上述的差异是否也影响着各藏区健康人群*H. pylori*流行分布的情况。我国幽门螺杆菌协助组曾于2002/2004期间在全国19省市区进行*H. pylori*感染调查, 结果显示西藏地区*H. pylori*感染率全国最高, 其中藏族感染率明显高于汉族^[9]。四川藏区民众主要集中于甘孜、阿坝等地区, 属康巴藏区, 在地理环境及生活方式及习俗等方面与西藏地区存在差异, 那么该地区的民众是否也存在高的*H. pylori*感染率, 目前针对四川藏区*H. pylori*感染状况的研究鲜有报道。本研究针对四川与西藏藏族地区的*H. pylori*感染情况进行比较分析, 通过回顾分析四川大学华西医院和西藏成办分院体检者*H. pylori*的感染情况, 从而明确四川藏区健康人群*H. pylori*的流行分布情况, 推进康巴藏区民众*H. pylori*的监测与防治工作, 改善川藏地区民众的健康, 共进民族繁荣。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015/2016年期间至西藏自治区人民政府驻成都办事处医院(四川大学华西医院西藏成办分院)接受*H. pylori*呼气试验(¹⁴C尿素呼气试验)的西藏体检者, 剔除存在明显消化道症状和内镜检查阳性发现的病例(胃部溃疡及肿瘤), 筛选来自西藏的藏族体检者547例(男324例, 女223例), 以及所对应时期及地区的汉族体检者275例(男167例, 女130例), 平均年龄分别为48.6岁 \pm 12.4岁和49.6岁 \pm 10.8岁。收集2015-2016年期间至四川大学华西医院接受*H. pylori*呼气试验(¹⁴C尿素呼气试验)

表 1 西藏、四川地区藏汉族*Helicobacter pylori*感染情况比较

分组	亚组比较分析	<i>H. pylori</i> 感染情况(阳性数/总例数)		χ^2	P值
藏族	西藏地区 vs 四川地区	311/547	161/308	1.674	0.196
汉族	西藏地区 vs 四川地区	118/297	358/1011	1.851	0.192
四川地区	藏族 vs 汉族	161/308	358/1011	28.127	< 0.001
西藏地区	藏族 vs 汉族	311/547	118/297	22.586	< 0.001
	年龄<45 vs 年龄≥45	210/651	266/657	9.566	0.002
汉族	西藏地区 年龄<45 vs 年龄≥45	26/80	92/217	2.391	0.122
	四川地区 年龄<45 vs 年龄≥45	184/571	174/440	5.824	0.017
	年龄<45 vs 年龄≥45	237/385	235/470	11.434	0.001
藏族	西藏地区 年龄<45 vs 年龄≥45	128/200	183/347	6.560	0.010
	四川地区 年龄<45 vs 年龄≥45	109/184	52/123	8.202	0.004

H. pylori: 幽门螺杆菌.

检查的体检者,剔除存在明显消化道症状和内镜检查阳性发现的病例(胃部溃疡及肿瘤),筛选来自四川的藏族体检者309例(男168例,女141例),以及所对应时期及地区的汉族体检者1011例(男588例,女423例),平均年龄分别为42.0岁±11.6岁和43.6岁±13.1岁.

1.2 方法 体检者在进行¹⁴C尿素呼气试验前4 wk内均未服用抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂及铋剂等药物.检查前禁食6 h以上,先采集基线呼气样本,然后口服¹⁴C-尿素呼气试验胶囊1粒(不能咬破胶囊),静坐30 min后进行呼气试验,采用安徽养和医疗器械设备有限公司生产的YH04幽门螺杆菌检测仪及¹⁴C-UBT药盒进行检测.测定口服¹⁴C尿素胶囊前后呼出的气体标本,当DOB值<100 dpm/mmol CO₂可判断受试者*H. pylori*为阴性;DOB≥100 dpm/mmol CO₂可判断受试者*H. pylori*为阳性.

收集并记录¹⁴C尿素呼气实验结果以及患者年龄、性别、民族、长期居住地等临床资料.本研究已获得四川大学华西医院及成办分院的伦理委员会批准,临床资料的收集均征得所纳入体检者的同意.

统计学处理 运用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计数资料以n(%)及95%CI表示,使用 χ^2 检验进行比较;计量资料以mean±SD表示,若正态分布且方差齐,使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行比较,若方差不齐则采用Welch与Brown-Forsythe检验,检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入对象的情况 本研究共纳入西藏地区844例,含藏族547例和汉族297例,平均年龄分别为48.58岁±12.38岁和49.70岁±10.40岁,纳入西藏地区藏汉族体检者年龄无明显差异(Welch, $P = 0.184$);四川地区1320例,

含藏族309例和汉族1011例,平均年龄分别为41.99岁±11.61岁和43.59岁±13.08岁,纳入藏汉族体检者年龄无明显差异(ANOVA, $P = 0.054$).西藏地区纳入藏族与汉族体检者之间的男女构成比无明显差异(324/223 vs 167/130, $\chi^2 = 0.714$, $P = 0.398$),四川地区藏族与汉族体检者之间的男女构成比无明显差异(168/141 vs 588/423, $\chi^2 = 1.390$, $P = 0.238$).

2.2 不同地区、不同民族之间*Helicobacter pylori*感染情况 本研究中分别纳入了西藏地区844例(藏族547例,汉族297例)和四川地区1319例(藏族308例,汉族1011例).西藏地区*H. pylori*总体阳性率为429/844(50.8%, 95%CI: 47.4%-54.2%),其中藏族*H. pylori*阳性率311/547(56.9%, 95%CI: 52.7%-61.0%),汉族阳性率118/297(39.7%, 95%CI: 34.1%-45.3%),西藏地区藏族较汉族*H. pylori*阳性率高($\chi^2 = 22.586$, $P < 0.001$).四川地区*H. pylori*总体阳性率为519/1319(39.3%, 95%CI: 36.7%-42.0%),其中藏族*H. pylori*阳性率161/308(52.3%, 95%CI: 46.7%-57.9%),汉族阳性率358/1011(35.4%, 95%CI: 32.5%-38.4%),四川地区藏族较汉族*H. pylori*阳性率高($\chi^2 = 28.127$, $P < 0.001$, 表1).

西藏地区与四川地区之间藏族*H. pylori*阳性率无统计学差异(56.9% vs 52.3%, $\chi^2 = 1.674$, $P = 0.196$, 表1);西藏地区与四川地区之间汉族*H. pylori*阳性率无统计学差异(39.7% vs 35.4%, $\chi^2 = 1.851$, $P = 0.174$, 表1).

2.3 藏汉族*Helicobacter pylori*感染与年龄的关系 针对藏族健康人群分析显示高龄组*H. pylori*阳性率有降低趋势(年龄<45 vs 年龄≥45, $\chi^2 = 11.434$, $P = 0.001$, 表1和图1A),其中四川地区和西藏地区的藏族健康人群中高龄组*H. pylori*阳性率均有降低($\chi^2 = 8.202$, $P = 0.004$; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$, 表1和图1A).针对汉族健康人群分析,高龄组*H. pylori*阳性率有升高趋势(年龄<45 vs 年龄≥45, $\chi^2 = 9.566$, $P = 0.002$, 表1和图1B),其中四川地区

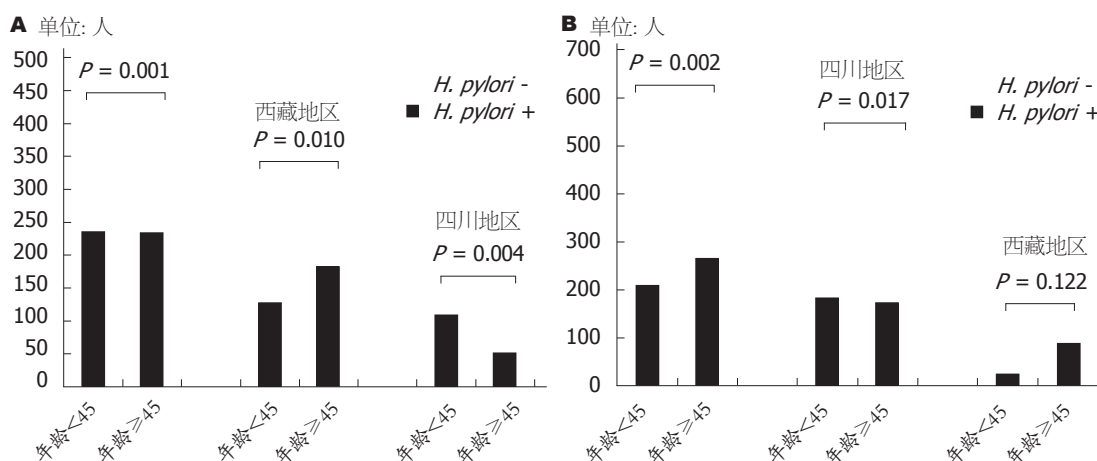


图1 健康人群中高低龄组*Helicobacter pylori*感染情况. A: 藏族; B: 汉族. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

汉族健康人群中高龄组*H. pylori*阳性率有升高趋势($\chi^2 = 5.824$, $P = 0.017$, 表1和图1B), 而在西藏地区汉族健康人群中高低龄组间*H. pylori*阳性率无明显差异($\chi^2 = 2.391$, $P = 0.122$, 表1和图1B).

3 讨论

*H. pylori*为一种微需氧革兰阴性螺旋形杆菌, 1982年由澳大利亚临床医生Marshall和Warren首次分离培养. *H. pylori*主要定植于胃黏膜引起炎症, 可引起胃黏膜上皮持续性损伤^[10-12], 导致恶心、嗝气、腹胀、消化不良、消化性溃疡, 甚至胃癌、MALT淋巴瘤等发生^[13-22]. 不论是否引起症状, 几乎均存在慢性活动性胃炎^[23-26]. 其实在我国普通人群中*H. pylori*平均感染率近50%, 其中西藏地区藏族人群的感染情况尤为严重^[9].

藏族广泛分布于我国西藏、青海、四川西部等地区, 虽同属藏族, 但所处地理环境迥异, 饮食习惯及生活方式也存在差异, 各地区*H. pylori*流行分布是否也存在差异. Tang等^[27]报道成都地区藏族*H. pylori*感染率为74.2%(23/31). 目前关于四川地区藏族健康人群*H. pylori*感染的报道较少, 且为小样本研究. 本研究针对西藏和四川地区藏族健康人群*H. pylori*感染情况进行比较研究. 四川地区藏族多聚居在甘孜、阿坝等地区, 本研究通过西藏和四川地区体检健康人群中藏汉族间*H. pylori*现患率的比较显示, 西藏地区*H. pylori*总现患率明显高于四川地区(50.8% vs 39.3%, $P < 0.001$). 相较于既往报道的西藏地区健康人群*H. pylori*感染率大于70%^[20,21], 本研究结果显示不论西藏地区还是四川地区藏族健康人群*H. pylori*现患率(50.8%和52.3%)均有明显的降低趋势, 可能得益于藏族地区近年来生活水平改善, 健康意识提升以及*H. pylori*根除治疗的广泛应用.

针对藏汉族间*H. pylori*现患率的分析显示西藏和

四川地区均存在藏族*H. pylori*阳性率明显高于本地区汉族的现象(50.8% vs 39.7%, $P < 0.001$; 52.3% vs 35.4%, $P < 0.001$). 本研究结果显示同地区健康人群中藏族*H. pylori*的阳性率明显高于汉族, 该结果与以往报道相一致^[28]. 针对西藏与四川地区藏族健康人群间*H. pylori*现患率比较显示无明显差异(56.9% vs 52.3%, $P = 0.196$), 所对应的汉族健康人群间也未见明显差异(39.7% vs 35.4%), 该结果侧面佐证西藏地区与四川地区间的地理环境因素差异并不影响藏族或汉族健康人群内部*H. pylori*感染的差异. 由此可见引起*H. pylori*感染的差异可能主要来源于藏汉民族间的异质性. 其实藏族健康人群多生活在高原, 为抵御寒冷, 养成高脂、高热量的饮食习惯, 以酥油、甜茶、糌粑、牛羊肉等为主, 蔬菜摄入量较少, 饮食结构与同地区汉族健康人群迥异. 此外藏区民族受教育程度及卫生健康意识相对落后于同地区汉族健康人群. 虽然有关藏族*H. pylori*感染高危因素的研究鲜有报道, 但是国内外类似研究已证实*H. pylori*主要通过粪-口和口-口传播^[5,6], 高感染率与个人卫生饮食习惯以及家庭经济社会等等因素有密切关系^[1-4,7,8]. 综上推测引起藏族健康人群*H. pylori*感染明显升高的原因, 很可能也来源于饮食结构、生活方式及卫生健康意识等方面因素.

针对年龄与*H. pylori*感染的关系进行分析显示, 汉族健康人群*H. pylori*现患率随年龄增长而升高[年龄<45 (32.3%) vs 年龄≥45 (40.5%), $P = 0.002$, 表1和图1], 而藏族健康人群*H. pylori*现患率随年龄增长反而降低[年龄<45 (61.6%) vs 年龄≥45 (50.0%), $P = 0.001$, 表1和图1]. 该结果提示*H. pylori*感染在汉族健康人群中随着年龄增长存在累增的现象, 与其他研究报道相吻合^[29-33], 而在藏族健康人群中随年龄增长却存在部分自动清除的现象, 具体原因目前尚不清楚, 有待进一步探索, 从而找出

潜在的保护性因素。

本研究由于所纳入的西藏和四川地区藏汉族健康人群多来源于体检者, 不能完全排除选择偏移的潜在影响, 毕竟主动接受体检的健康人群所处家庭的卫生条件及健康意识相对较好, 期待以后的关于藏族*H. pylori*感染情况的研究纳入更多地区、更大样本, 从而更准确地反映藏族地区*H. pylori*感染的情况, 有助于制定更有针对性的健康宣教策略, 进一步推进藏族地区*H. pylori*的监控及防治工作, 提升藏区民众的健康水平, 促进民族共同繁荣。

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在我国人群中普遍存在, 但流行情况在地区之间存在差异, 其中藏族地区感染率尤其高, 然而藏族人群分布地域广阔, 地理环境及生活习俗等存在差异, 对各藏区*H. pylori*感染情况是否有影响尚不明确, 不利于制定针对性的防控及诊治策略。

实验动机

*H. pylori*感染在我国人群中感染率近半, 但各地区感染情况存在差异。本研究旨在明确地区间的差异, 提供具体数据, 将有利于更针对性的开展*H. pylori*防控工作。

实验目标

本研究通过比较四川与西藏地区汉藏间*H. pylori*感染的情况, 从而发现四川与西藏地区汉族间*H. pylori*流行的特点, 有利于制定差异性的防控措施, 提升藏区民众的健康水平。

实验方法

本研究收集四川、西藏地区健康体检者的¹⁴C呼气试验检查结果及临床资料, 通过计算各地区藏族*H. pylori*阳性率, 并运用卡方检验等统计学方法发现各地区、藏汉族、高低年龄组间*H. pylori*感染的特点。

实验结果

本研究结果显示西藏地区*H. pylori*感染明显高于四川地区, 西藏及四川地区藏族健康人群*H. pylori*感染均高于汉族。汉族健康人群中*H. pylori*现患率与年龄负相关; 藏族健康人群中*H. pylori*现患率与年龄负相关。藏、汉族*H. pylori*现患率在西藏与四川地区之间均无差异。

实验结论

四川及西藏地区藏族健康人群中*H. pylori*感染均高于汉族健康人群, 而藏、汉族健康人群中*H. pylori*的感染情况与地区差异无关。

展望前景

本研究虽对四川、西藏地区*H. pylori*感染进行了比较, 但选取体检人群作为研究对象, 且样本量偏小, 难免发生选择偏移。期待今后纳入更多中心、更大样本的研究, 从而更准确地反映藏族地区*H. pylori*感染的情况, 有利于为藏族地区民众制定针对性的防治策略, 提升藏区民众的健康水平, 促进民族间共同繁荣。

4 参考文献

- Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 793-797 [PMID: 9786234 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009700]
- Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 637-640 [PMID: 9790444 DOI: 10.4269/ajtmh.1998.59.637]
- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-297 [PMID: 11218379 DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040]
- Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-362 [PMID: 10665555 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05273-3]
- Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 85-91 [PMID: 8547533]
- Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, Hsu-Hage BH. *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 562-569 [PMID: 8963032 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01347.x]
- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897 [PMID: 1348299 DOI: 10.1016/0140-6736(92)90931-R]
- Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 171-174 [PMID: 9698887 DOI: 10.1590/S0074-02761998000200006]
- 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 5: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
- 旦增, 益西加措, 钟继红, 德吉, 巴桑. 拉萨地区世居藏族胃、十二指肠疾病与幽门螺杆菌关系. *中华消化杂志* 1994; 2: 117-118
- Piotrowski J, Piotrowski E, Skrodzka D, Slomiany A, Slomiany BL. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 203-211 [PMID: 9085455 DOI: 10.3109/00365529709000195]

- 12 Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26 [PMID: 11197247 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)02240-1]
- 13 Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 70-75 [PMID: 1397747 DOI: 10.1159/000200919]
- 14 Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, Feltbower R, Crocombe W, Liptrott M, Axon A. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1448-1455 [PMID: 10894577 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.2126.1.x]
- 15 Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 895-905 [PMID: 26651251 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.09.013]
- 16 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- 17 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelstein JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271 [PMID: 8145781 DOI: 10.1056/NEJM199405053301803]
- 18 De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]
- 19 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-7]
- 20 Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22 [PMID: 11809181 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2]
- 21 McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874 [PMID: 9862941 DOI: 10.1056/NEJM199812243392601]
- 22 Chang CS, Chen GH, Kao CH, Wang SJ, Peng SN, Huang CK. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 474-479 [PMID: 8633494]
- 23 Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010; 139: 1894-1901.e2; quiz e12 [PMID: 20727889 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.018]
- 24 Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 705-751 [PMID: 11030082 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70139-4]
- 25 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 26 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 27 Tang HR, Fan YJ, Liu S. *Helicobacter pylori* infection and associated risk factors in Chengdu. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 45: 823-826 [PMID: 25341349]
- 28 王茵, 杨江民. 玉树地区居民幽门螺旋杆菌感染状况调查. *检验医学与临床* 2013; 6: 731-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.049]
- 29 彭华, 李素芝, 陈友伟, 德庆央宗. 拉萨地区幽门螺旋杆菌感染情况调查. *中华消化杂志* 2007; 11: 788 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.11.029]
- 30 Çınar A, Sadiç M, Atılğan Hİ, Baskın A, Koca G, Demirel K, Korkmaz M. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in School and Pre-School Aged Children with C-14 Urea Breath Test and the Association with Familial and Environmental Factors. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2015; 24: 66-70 [PMID: 26316471 DOI: 10.4274/mirt.53215]
- 31 Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection. A population-based study conducted in the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 330-340 [PMID: 16944993 DOI: 10.4321/S1130-01082006000500003]
- 32 Hestvik E, Tylleskar T, Kaddu-Mulindwa DH, Ndeezgi G, Grahniquist L, Olafsdottir E, Tumwine JK. *Helicobacter pylori* in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 62 [PMID: 20553588 DOI: 10.1186/1471-230X-10-62]
- 33 王凯娟. 中国幽门螺旋杆菌感染流行病学Meta分析. *中华流行病学杂志* 2003; 06: 19-22 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2003.06.006]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边 君, 王丽娟, 刘 媛, 林 海

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海, 衢州市人民医院消化内科 浙江省衢州市 324000

边君, 主治医师, 研究方向为消化病学.

作者贡献分布: 此课题数据的分析及文章撰写由边君完成; 数据校对王丽娟与刘媛完成; 课题设计及审校由林海完成.

通讯作者: 林海, 主任医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼底2号, 衢州市人民医院消化内科. dr_linhai@163.com

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-06-14

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-08-18

Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

Jun Bian, Li-Jun Wang, Yuan Liu, Hai Lin

Jun Bian, Li-Jun Wang, Yuan Liu, Hai Lin, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai Lin, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, 2 Zhonglou Di, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. dr_linhai@163.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-06-14

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-08-18

Abstract

AIM

To identify the risk factors affecting the survival of patients with early gastric cancer (EGC).

METHODS

The patients who were diagnosed with T1 gastric cancer

after operation were selected from the SEER database. The COX proportional hazards model, chi square test, and logistic regression were used to analyze the patients' data.

RESULTS

COX proportional risk model analysis showed that age, race, sex, tumor size, pathological type, degree of differentiation, and lymph node metastasis were independent prognostic factors for overall survival. Tumor size was not an independent risk factor for EGC in patients younger than 60 years of age. With regard to gender, race was an independent risk factor for male patients, but there was no difference among females. Tumor size and pathological type were risk factors for prognosis in males but not in females. The independent risk factors affecting lymph node metastasis were tumor size, pathological type, and degree of differentiation.

CONCLUSION

Age and gender are independent factors affecting the prognosis of EGC patients. There are also differences in risk factors affecting prognosis among different age groups and different gender groups. Understanding the risk factors for patients with different clinical characteristics can provide evidence-based medicine support for accurate treatment of EGC patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Prognosis; Lymph node metastasis; Age; Sex

Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H. Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1408-1414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1408.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1408>

摘要

目的

探索影响早期胃癌(early gastric cancer, EGC)生存的危险因素。

方法

选取SEER数据库经手术治疗诊断为T1期胃癌患者, 采用COX比例风险模型、卡方检验(单因素分析)、Logistic回归对患者资料进行分析。

结果

COX比例风险模型分析显示年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度、淋巴结转移情况均为影响EGC患者预后的独立危险因素。在≤60岁EGC患者中, 肿瘤大小不是影响预后的独立危险因素。在性别分组中, 在种族因素中, 男性中亚裔及其他总生存期要优于白人和黑人, 但在女性中没有差异。男性中肿瘤大小、病理类型是影响预后的危险因素, 但在女性中不是。而女性中, 肿瘤分化程度是影响预后的独立危险因素, 但在男性中不是。影响淋巴结转移的独立危险因素只有肿瘤大小、病理分型和分化程度。

结论

年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的危险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; 预后; 淋巴结转移; 年龄; 性别

核心提要: 癌症的精准治疗成为现今热议的话题。我们分析发现在不同年龄段和不同性别中影响预后的危险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于早期胃癌患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海. 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1408–1414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1408.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1408>

0 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是世界上发病率及死亡率最高的肿瘤之一^[1,2]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类和日本胃肠内窥镜学会将早期GC(early gastric cancer, EGC)定义为: 癌组织局限于胃黏膜层或黏膜下层, 不论其侵犯范围大小及是否有淋

巴结转移^[3]。在亚洲东北部地区, EGC占有所有GC的50%以上^[4]。在日本和一些西方国家, 超过90%的EGC患者能够长期生存^[5,6]。

病理类型、肿瘤大小和侵犯深度是已经公认的淋巴结转移及影响预后的危险因素^[3]。最近, Kim等^[7]报道性别是影响淋巴结转移的一个重要因素, 并且在不同性别和不同年龄段的EGC患者中, 病理类型也有差异。Suh等^[8]报道在不同性别及年龄段淋巴结转移状况及预后的差异。本项研究将基于SEER(美国国立癌症研究所大型肿瘤数据库)数据分析影响EGC预后风险因素, 及不同人群中EGC预后影响因素分析。

1 材料和方法

1.1 材料 我们筛选了2010/2015年SEER数据库登记的GC患者信息。选取了经手术治疗的3691例T1期原发性GC患者。患者年龄分为≤60岁和>60岁。种族分为白人、黑人和亚裔及其他, 分析同一环境不同种族之间EGC风险因素的差异。

1.2 方法 肿瘤大小根据文献分为≤3 cm和>3 cm; 病理类型根据WHO分类, 本研究将病理类型分为普通型及特殊型。普通型包括: 乳头状腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。特殊型包括: 腺鳞癌、鳞癌、类癌、未分化癌、大细胞癌等特殊类型; 根据肿瘤的分化程度分为高分化、中分化和低分化或未分化; T及N分期使用美国癌症联合委员会第七版TNM分期。N分组为淋巴结转移(N0)和伴有淋巴结转移(N1+N2+N3)总生存期(overall survival, OS)定义为从手术到死亡或最后失访日期为止。

统计学处理 应用SPSS21.0对数据进行分析。使用卡方检验(单因素分析)或Logistic回归模型(多变量分析)分析危险因素。生存分析采用Kaplan–Meier法(log-rank检验)和COX比例风险模型进行分析。*P*值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 表1总结了筛选出的EGC患者临床信息。所有患者均接受手术治疗, 诊断为T1的患者。在本项研究的3691例患者中, >60岁患者2522(68.33%), ≤60患者为1169(31.67%)。男性2067(56%), 女性1624(44%)。其中约66.8%患者肿瘤≤3 cm。55%患者肿瘤病理类型为普通型。但其中肿瘤高分化患者仅占26%左右。伴有淋巴结转移患者占12.7%左右。

2.2 EGC预后影响因素分析 我们应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析, 结果显示年龄、种族、性别、肿瘤大小^[8]、病理类型、分化程度、淋巴结转

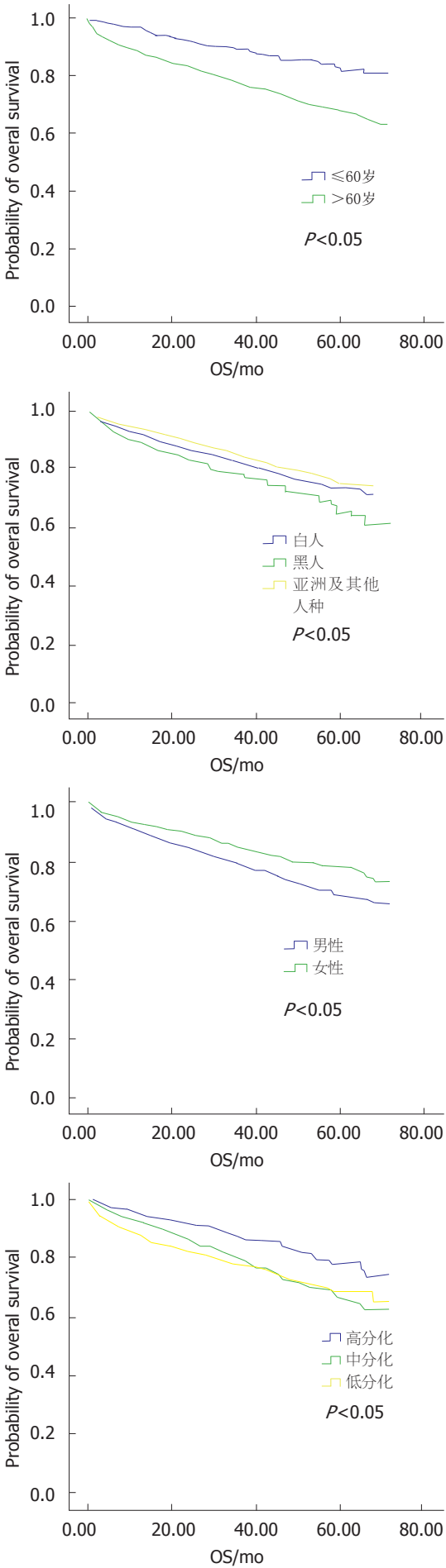
表 1 早期胃癌患者临床资料

变量	n (%)
年龄	
≤60岁	1169 (31.67)
>60岁	2522 (68.33)
种族	
白人	2447 (67.21)
黑人	470 (12.91)
亚裔及其他	724 (19.88)
缺失	50 (1.37)
性别	
男性	2067 (56.00)
女性	1624 (44.00)
肿瘤大小	
≤3 cm	2467 (66.84)
>3 cm	638 (17.29)
缺失	586 (15.88)
病理类型	
普通型	2032 (55.05)
特殊型	1659 (44.95)
分化程度	
高分化	815 (26.77)
中分化	1036 (34.03)
低分化或未分化	1193 (39.19)
缺失	647 (21.25)
N分期	
N0	3158 (21.25)
N1+N2+N3	462 (12.76)
缺失	71 (1.96)

移情况均为影响EGC患者预后的独立风险因素(表2). K-M生存曲线可以看出, 年龄>60岁、白人和黑人、男性、肿瘤>3 cm、病理普通型、低分化和未分化、淋巴结转移均能导致患者预后不佳(图1).

2.3 不同年龄预后风险因素分析 根据患者年龄的不同应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析(表3). 我们发现, 不同年龄对于影响预后的危险因素有所差异. 种族因素中, 风险基本相同, 亚裔或其他人种预后要显著好于白人和黑人. 在性别分组中, 女性生存要优于男性. 而在肿瘤大小因素中, ≤60岁患者中肿瘤大小并不是影响预后独立危险因素, 但是在>60岁患者中, 肿瘤越大预后越差, 是独立危险因素. 病理类型中, 两组均为特殊类型要优于普通型患者. 分化程度对于两组年龄段均不是独立风险因素. 淋巴结转移在两组年龄段上均能影响预后.

2.4 不同性别预后风险因素分析 根据患者性别的不同应用COX风险比例模型对患者临床信息进行了分析(表4). 我们发现, 不同性别对于影响预后的危险因素有所差异. 对于不同性别, 年龄和淋巴结转移情况均为影



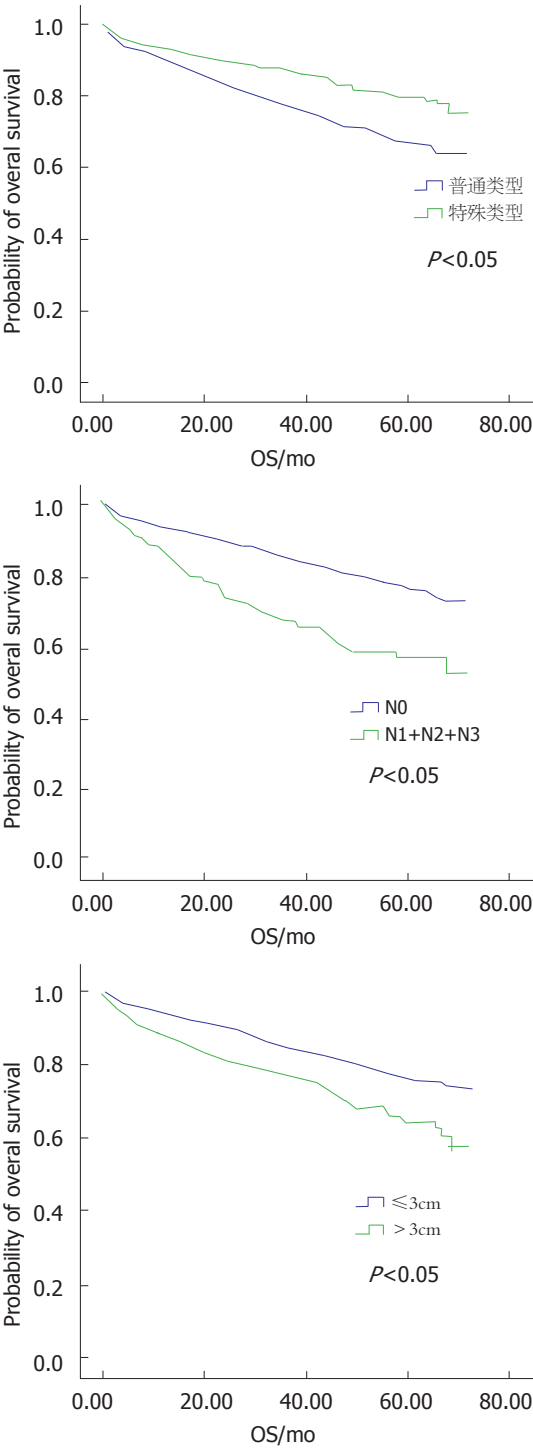


图 1 不同临床因素早期胃癌患者K-M生存曲线.

响预后独立风险因素. 在种族因素中, 男性中亚裔及其他OS要优于白人和黑人, 但在女性中没有差异. 男性中肿瘤大小、病理类型是影响预后的危险因素, 但在女性中不是. 而女性中, 肿瘤分化程度是影响预后的独立风险因素, 但在男性中不是.

2.5 淋巴结转移情况风险因素分析 我们根据淋巴结转移情况对患者的临床资料进行了分析(表5). 在以上结

表 2 早期胃癌患者多因素COX比例风险模型分析

变量	HR	95%CI	P-value
年龄			< 0.001
≤60岁	1		
> 60岁	2.266	1.738–2.956	
种族			
白人	1		0.003
黑人	1.347	1.03–1.762	0.030
亚裔及其他	0.771	0.603–0.987	0.039
性别			< 0.001
男性	1		
女性	0.68	0.553–0.836	
肿瘤大小			0.001
≤3 cm	1		
> 3 cm	1.424	1.154–1.758	
病理类型			< 0.001
普通型	1		
特殊型	0.646	0.514–0.813	
分化程度			
高分化	1		0.040
中分化	1.133	0.854–1.501	0.387
低分化或未分化	1.389	1.055–1.830	0.019
N分期			< 0.001
N0	1		
N1+N2+N3	1.682	1.334–2.12	

HR: 危险比率.

果中可以看出, 不论是综合分析, 还是对年龄和性别分层分析, 淋巴结的转移状态均为影响EGC患者预后的独立风险因素. 因此我们应用卡方检验和Logistic回归模型对淋巴结转移的风险因素进行了分析. 卡方检验中结果显示种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度均为影响淋巴结转移的危险因素, 虽然年龄不是影响淋巴结转移的危险因素, 但是考虑到年龄会对其它危险因素产生影响, 因此我们将年龄也纳入了Logistic回归分析. Logistic回归分析Hosmer and Lemeshow Test($P = 0.537$)显示该模型拟合优度较高, 分析结果显示只有较大的肿瘤、普通型病理分型和肿瘤分化程度较低是影响淋巴结转移的独立风险因素.

3 讨论

淋巴结转移情况已经被证实是影响生存的重要危险因素^[8,9]. 在我们的研究中, 年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度均能影响EGC患者的生存. Popiela等人发现年龄也是影响EGC预后的独立危险因素, 与我们的结果一致, 但在其它研究中并未得出一致的结论^[9-11]. 这些差异可能是因为OS或疾病相关死亡的

表 3 早期胃癌患者不同年龄多因素COX比例风险模型分析

变量	≤60岁			>60岁		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
种族						
白人	1		0.026	1		0.040
黑人	1.741	0.975–3.109	0.061	1.257	0.925–1.707	0.143
亚裔及其他	0.586	0.279–1.23	0.158	0.793	0.61–1.031	0.084
性别			0.028			0.002
男性	1			1		
女性	0.537	0.308–0.936		0.706	0.565–0.883	
肿瘤大小			0.651			0.001
≤3 cm	1			1		
>3 cm	1.138	0.65–1.995		1.465	1.166–1.84	
病理类型			<0.001			0.013
普通型	1			1		
特殊型	0.369	0.211–0.642		0.729	0.568–0.935	
分化程度						
高分化	1		0.125	1		0.200
中分化	1.119	0.511–2.45	0.779	1.101	0.814–1.489	0.534
低分化或未分化	1.828	0.895–3.732	0.098	1.291	0.956–1.743	0.096
N分期			0.009			<0.001
N0	1			1		
N1+N2+N3	2.104	1.206–3.673		1.64	1.27–2.117	

HR: 危险比率.

表 4 早期胃癌患者不同性别多因素COX比例风险模型分析

变量	男性			女性		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
年龄			<0.001			<0.001
≤60岁	1			1		
>60岁	2.029	1.484–2.775		2.937	1.773–4.866	
种族						
白人	1		0.029	1		0.235
黑人	1.43	1.009–2.027	0.045	1.292	0.846–1.973	0.091
亚裔及其他	0.822	0.612–1.103	0.191	0.674	0.427–1.065	0.115
肿瘤大小			0.005			0.115
≤3 cm	1			1		
>3 cm	1.451	1.122–1.877		1.348	0.93–1.952	
病理类型			<0.001			0.416
普通型	1			1		
特殊型	0.546	0.402–0.742		0.860	0.598–1.237	
分化程度						
高分化	1		0.118	1		0.021
中分化	0.887	0.632–1.245	0.490	1.839	1.117–3.03	0.017
低分化或未分化	1.182	0.843–1.659	0.332	1.907	1.184–3.072	0.008
N分期			<0.001			0.034
N0	1			1		
N1+N2+N3	1.772	1.338–2.348		1.568	1.035–2.376	

HR: 危险比率.

表 5 早期胃癌卡方检验(单因素)及Logistic回归模型分析淋巴结转移风险因素

变量	单变量		多变量		
	<i>n</i>	<i>P</i> -value	HR	95%CI	<i>P</i> -value
年龄		0.658			0.265
≤60岁	1143		1		
>60岁	2477		1.154	0.897–1.485	
种族		< 0.001			
白人	2398		1		0.218
黑人	464		1.230	0.88–1.72	0.225
亚裔及其他	714		1.224	0.942–1.591	0.129
性别		0.001			0.129
男性	2027		1		
女性	1593		0.833	0.658–1.054	
肿瘤大小		< 0.001			< 0.001
≤3 cm	254		1		
> 3 cm	159		2.343	1.844–2.977	
病理类型		< 0.001			0.004
普通型	2005		1		
特殊型	1615		0.685	0.53–0.886	
分化程度		< 0.001			
高分化	801		1		< 0.001
中分化	1022		3.741	2.365–5.92	< 0.001
低分化或未分化	1167		8.212	5.307–12.707	< 0.001

HR: 危险比率.

分析差异. 另外, 在我们的研究中发现, 患者的生存危险因素因性别或年龄的不同而有所差异. 众所周知, 年龄较大的男性相比女性来说OS更差, 这是因为老年男性相比女性有更多合并症^[10,11]. 在我们的研究中也证实男性确实比女性OS更差.

ECG治疗首先要考虑患者是否伴有淋巴结的转移. ECG伴有淋巴结转移或淋巴结转移的可能性, 不应该使用内镜切除治疗. 因此许多研究试图预测EGC淋巴结转移为危险因素, 并得出淋巴结转移与黏膜下层浸润、肿瘤大小、分化程度有关^[12,13]. 因此, 日本GC协会制定了内镜治疗EGC的标准: 无溃疡表现的分化型腺癌; T1A并且直径小于2 cm^[3]. 我们的研究显示, 年龄≤60岁患者淋巴结转移风险要高于年龄>60岁患者. 这有可能是因为年龄≤60岁患者中病理类型为普通型患者风险更高.

本研究也存在一定的局限性. 首先, 该研究属于回顾性研究, 患者资料来源于SEER; 第二, 因获取的资料有限, 并没有分析患者治疗情况及具体病理信息之间的差异. 因此, 我们的主要研究为分析年龄、性别及淋巴结转移的对于生存的影响.

总之, 我们的研究结果提示, 年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素. 在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异. 因此, 了解不同临床

特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证医学证据支持.

文章亮点

实验背景

早期胃癌(early gastric cancer, EGC): 癌组织局限于胃黏膜层或黏膜线层, 不论其侵犯范围大小及是否有淋巴结转移. 随着诊断及筛查的进步, 诊断为EGC患者越来越多. 影响EGC预后风险因素也越来越得到人们的重视.

实验动机

癌症的精准治疗成为目前研究的热点. 因此, 对于EGC分层风险因素分析能够更好的预测EGC预后分析.

实验目标

通过对于EGC分层风险因素分析, 对各个临床特征的患者做出预后预测.

实验方法

通过与SEER数据库中EGC患者数据分析, 获得EGC预后独立危险因素. 通过对不同临床特征的EGC进行影

响预后的危险因素分析, 探讨不同临床特征EGC患者独立危险因素之间的差异。

实验结果

分析结果显示年龄、种族、性别、肿瘤大小、病理类型、分化程度、淋巴结转移情况均为影响EGC患者的预后。随后对不同的年龄、性别和淋巴结转移状态进行分层分析, 发现不同的年龄、性别及淋巴结转移状态对预后的影响因素均有差异。

实验结论

我们的研究结果提示, 年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证医学证据支持。

展望前景

年龄和性别也是影响EGC患者预后的独立因素。在不同年龄段和不同性别中影响预后的风险因素也有所差异。因此, 了解不同临床特征患者的危险因素对于EGC患者精准治疗提供一定的循证学证据支持。

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- 3 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]

- 4 Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 1999; 2: 151-157 [PMID: 11957089 DOI: 10.1007/s101209900011]
- 5 Zhou Y, Cui JG, Huang F, Zhang A, Li C, Zhao ZC, Li WD, Fu WH. Prognostic Factors for Survival in Node-Negative Gastric Cancer Patients Who Underwent Curative Resection. *Scand J Surg* 2017; 106: 235-240 [PMID: 28376652 DOI: 10.1177/1457496916677878]
- 6 Zhu L, Qin J, Wang J, Guo T, Wang Z, Yang J. Early Gastric Cancer: Current Advances of Endoscopic Diagnosis and Treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9638041 [PMID: 26884753 DOI: 10.1155/2016/9638041]
- 7 Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1030-1035 [PMID: 24792508 DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.016]
- 8 Suh DD, Oh ST, Yook JH, Kim BS, Kim BS. Differences in the prognosis of early gastric cancer according to sex and age. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 219-229 [PMID: 28203280 DOI: 10.1177/1756283X16681709]
- 9 Zheng Z, Zhang Y, Zhang L, Li Z, Wu X, Liu Y, Bu Z, Ji J. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients. *BMC Cancer* 2016; 16: 92 [PMID: 26873736 DOI: 10.1186/s12885-016-2132-5]
- 10 Biffi R, Botteri E, Cenciarelli S, Luca F, Pozzi S, Valvo M, Sonzogni A, Chiappa A, Leal Ghezzi T, Rotmensz N, Bagnardi V, Andreoni B. Impact on survival of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative gastric cancer submitted to extended lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 305-311 [PMID: 21288685]
- 11 Folli S, Dente M, Dell'Amore D, Gaudio M, Nanni O, Saragoni L, Vio A. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-956 [PMID: 7648118]
- 12 Ahmad R, Setia N, Schmidt BH, Hong TS, Wo JY, Kwak EL, Rattner DW, Lauwers GY, Mullen JT. Predictors of Lymph Node Metastasis in Western Early Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 531-538 [PMID: 26385006 DOI: 10.1007/s11605-015-2945-6]
- 13 Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Vio A, Scarpi E, Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer* 2000; 3: 134-140 [PMID: 11984726]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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)

自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘文兰

王鑫焱, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

刘文兰, 中医络病研究北京市重点实验室 北京市 100069

王鑫焱, 研究生, 主要从事细胞自噬与肝纤维化的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573879; 北京市自然科学基金, No. 7182021.

作者贡献分布: 本文综述王鑫焱完成; 刘文兰审校.

通讯作者: 刘文兰, 教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. wenlanliu1900@126.com

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Xin-Yan Wang, Wen-Lan Liu

Xin-Yan Wang, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing Natural Science Foundation, No. 7182021.

Correspondence to: Wen-Lan Liu, Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 10 West Waitoutiao, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@126.com

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-06-13

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

Abstract

Autophagy is an evolutionarily conserved lysosome-dependent catabolic process which degrades cell components, including proteins and lipids, in order to recycle substrates to exert optimally and adapt to tough circumstances. It is an important mechanism for the body to maintain the homeostasis of the internal environment. Liver fibrosis refers to the excessive proliferation and abnormal deposition of extracellular matrix components in the liver tissue, resulting in pathological changes in liver structure and function abnormalities, which is seen in chronic liver diseases of many different causes. In this article, we summarize the role of autophagy in hepatic fibrosis as well as the relevant signaling pathways to reveal the mechanism of autophagy in hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autophagy; Liver fibrosis; Signaling pathway

Wang XY, Liu WL. Mechanism of autophagy in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1415>

摘要

自噬是细胞依赖溶酶体的一种代谢过程, 通过分解细胞内蛋白质、脂质等成分, 循环再利用分解产物, 使细胞适应不利的生活环境, 是机体维持内环境稳态的重要机制. 肝纤维化是指肝组织内细胞外基质成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化, 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中. 本文总结了自噬参与肝纤维化的作用以及与肝纤维化相关的自噬信号通路, 进一步阐述

细胞自噬参与肝纤维化的机制.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自噬; 肝纤维化; 信号通路

核心提要: 本文根据自噬在肝纤维化的作用以及现有的关于自噬参与肝纤维化信号通路加以分析, 同时讨论了其他与自噬相关信号通路和自噬泡形成的机制, 还分析了间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程的可行性.

王鑫焱, 刘文兰. 自噬参与肝纤维化的机制. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1415>

0 引言

自从1962年Ashford和Porter^[1]发现自噬现象以来, 关于自噬的特征和功能的研究越来越受到人们关注. 2016年的诺贝尔医学或生理学奖授予了日本学者大隅良典, 奖励他发现细胞自噬的机制, 这更激发了人们对于自噬探究的热情. 自噬是指细胞内细胞器和蛋白质等在溶酶体被降解及其降解产物被重新利用的过程. 根据底物转运到溶酶体的不同方式, 自噬分为三类: 微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬, 通常自噬指的是巨自噬, 本文中提到的也是巨自噬. 更重要的是, 自噬过程在许多疾病的病理过程中发挥重要作用, 包括癌症^[2]、感染^[3]、神经退行性病变^[4]、老化^[5]和心血管疾病^[6]以及肝纤维化等.

肝纤维化是指肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化^[7]. 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中如慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)、酒精性肝炎、脂肪肝等. 如果不积极治疗, 肝纤维化可进一步发展形成肝硬化, 严重影响患者健康和生命^[8].

因为自噬是一种调节细胞内环境稳态的重要途径, 所以调节自噬水平可以作为治疗肝纤维化的重要途径.

1 自噬

1962年, Ashford 和Porter发现细胞内有“自己吃自己”的现象^[1], 随之提出自噬的概念, 但是很长时间以来没有确切的机制解释^[9], 直到20世纪80年代日本科学家大隅良典通过酵母细胞研究得出自噬的部分机理.

1.1 自噬分类 细胞自噬依据底物进入溶酶体的方式, 分为三种形式: 微自噬(microautophagy)、巨自噬(macro-

autophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA).

1.1.1 微自噬: 指直接将细胞质的物质吞入溶酶体进行降解的过程^[10].

1.1.2 巨自噬: 细胞内异常的蛋白质和受损的细胞器被细胞内双层膜结构(通常指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜)包裹形成自噬泡, 之后自噬泡与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[11].

1.1.3 分子伴侣介导的自噬: 指经分子伴侣选择的胞质蛋白靶向运送至溶酶体, 之后在溶酶体膜转位到溶酶体内被降解. 这种细胞自噬的独特之处在于蛋白被分子伴侣选择后降解, 并且不需要其他额外的运输泡, 直接到达溶酶体膜上, 转位到膜内后消化^[12](图1).

1.2 自噬泡的形成过程 当细胞受到外界条件刺激时, 细胞会启动自噬. 但是自噬的判断一直是一个基础研究的难点, 除了通过电镜观察细胞形态之外, 还可以通过测量自噬泡形成过程中相关成分的变化. 众多的分子中, 参与自噬泡形成的分子至关重要. 近年来随着人们对自噬研究的深入, 自噬泡的形成过程逐渐明晰, 主要涉及四个蛋白质复合体^[13](图2), (1)ULK1复合体: 位于自噬泡外膜, 是启动自噬泡形成的第一步. 当ULK与ATG(autophagy essential genes)13、ATG101以及FIP200结合后, 形成四聚体, 启动自噬泡的形成(图2A); (2)P13K复合体III: 位于自噬泡内膜, 负责招募ATG蛋白到自噬泡膜, 为自噬泡膜延伸做准备. 但是, Bcl-2和Beclin-1会抑制此过程(图2B); (3)ATG12结合体系: 在ATG10和ATG7催化作用下, ATG10与ATG5结合形成ATG10-ATG5复合体, ATG16起黏合剂作用, 将众多ATG10-ATG5复合体连接在一起, 形成自噬泡上的多聚物, 自噬泡膜不断延伸、扩展(图2C); (4)LC3结合体系: 在ATG7和ATG4作用下, LC3转变为LC3 I, 在ATG3和ATG10-ATG5-ATG16复合体的作用下, LC3 I 与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合形成LC3 II附着在自噬泡膜上, 自噬泡成熟. 内外膜上均有LC3 II存在, 但是当自噬泡与溶酶体结合后, LC3 II全部转移到自噬泡内膜, 进行内容物的降解(图2D).

2 自噬参与肝纤维化的多重作用

自噬作为一把双刃剑, 既可以促进肝纤维化的形成(如通过促进肝星状细胞、各种组织来源的纤维细胞自噬以及自噬相关的上皮间质转化), 又可以抑制肝纤维化进展(促进肝细胞自噬降解相关异常蛋白质、降低TGF- β 表达抑制肝星状细胞活化).

2.1 自噬为肝星状细胞活化供能 静息状态下的肝星状

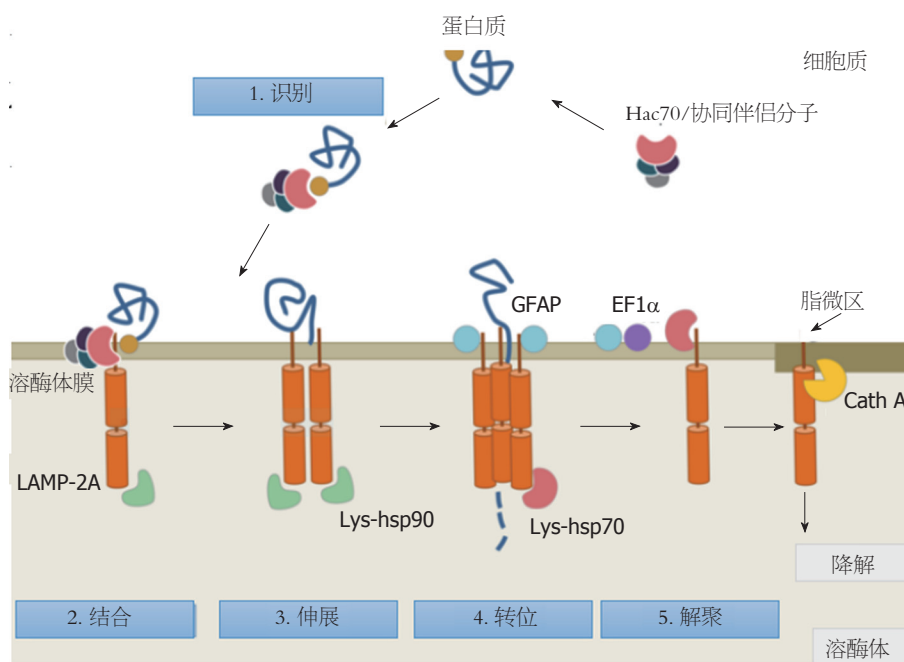


图1 分子伴侣介导的自噬过程^[2]。(1)在细胞质中, hsc70/协同分子伴侣结合KEERQ模体(motif)识别蛋白质亚基; (2)蛋白质亚基-分子伴侣复合体结合到溶酶体膜上的LAMP-2A单体; (3)蛋白质亚基结构改变、疏松伸展, 有利于降解; (4)LAMP-2A进行多聚化, 使蛋白质亚基转位溶酶体膜内并降解; (5)LAMP-2A多聚体解聚, LAMP-2A单体在溶酶体的脂微区降解。HSP70: 热休克蛋白70; LAMP-2A: 溶酶体相关膜蛋白2A; Lys: 赖氨酸; HSP90: 热休克蛋白90; Cath A: 脂微区。

细胞的细胞质中充满脂滴, 脂滴中包含视黄醇、甘油三酯, 占据总脂质成分的70%^[14-16]。在肝星状细胞活化的期间, 脂滴体积减少^[17]。当富含脂滴的肝星状细胞活化转变为成肌纤维细胞时, 自噬流量增加。当抑制其自噬时, 脂滴中甘油三酯含量增加^[18], 肝星状细胞活化被抑制。用自噬抑制剂3MA处理肝星状细胞^[19], 或剔除肝星状细胞自噬相关基因Atg5时, 脂滴的数量和体积明显增加。另外, 在抑制自噬后, 脂肪酸 β 氧化水平有所降低, 表明脂肪酸合成减弱。基于这些证据, 推测自噬可能为肝星状细胞活化供能。

2.2 自噬参与上皮-间质转化 除肝星状细胞参与肝纤维化过程外, 其他细胞也参与到肝纤维化的过程中, 包括门管区成纤维细胞、循环系统中的纤维细胞、骨髓来源的纤维细胞以及通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肝纤维化的肝细胞。

有研究发现, DEDD, 一种新型的肿瘤抑制剂, 通过活化自噬, 促进Snail和Twist的降解(两种在人乳腺癌中调控上皮间质转化的调节剂)^[20,21]。还有研究表明, 饥饿处理HepG2和BEL7402细胞后, 不仅肝癌细胞侵袭能力加强、EMT标记物表达增加, 而且通过TGF β /Smad3信号途径促进HepG2和BEL7402细胞自噬。用自噬抑制剂处理, 可以减弱EMT标记物的表达含量^[21,22]。总之, 抑制HepG2和BEL7402细胞的自噬可以减少EMT。这些证据提示, 自噬可能通过参与肝细胞的上皮

间质转化过程参与肝纤维化。

2.3 自噬减少肝细胞异常蛋白聚集 除了肝星状细胞活化之外, 慢性肝细胞损伤也是纤维发生的关键步骤。已经证明自噬参与多种由异常蛋白聚集导致的肝脏疾病, 例如酒精/非酒精脂肪肝和 α -抗胰蛋白酶(α -antitrypsin, AT)缺乏性肝疾病。AT缺乏是由于AT基因变异使得翻译出的AT不能正确折叠, 在内质网聚集, 从而诱发内质网应激、肝细胞死亡和肝损伤。降解异常AT的途径有蛋白酶体和自噬两种途径, 但是前者降解可溶性AT, 后者降解聚合状态下的AT。因此, 内质网中聚集的AT只能通过自噬途径降解, 减少肝细胞凋亡和肝损伤^[23]。

2.4 自噬抑制肝星状细胞活化 有研究首次证明用扁桃体来源的间充质干细胞处理肝纤维化模型小鼠, 间充质干细胞通过促进肝细胞自噬, 减少肝细胞TGF- β 表达, 抑制肝星状细胞活化, 最终减弱了CCl₄诱导的肝纤维化^[24]。

3 自噬参与肝纤维化的信号通路

3.1 TGF- β 1/Smads通路 TGF- β 1/Smads通路参与ECM合成调节的同时, 也参与自噬的调节^[25,26]。

TGF- β 1是一种介导纤维化的中间物质, 可以促进肝星状细胞活化、调节细胞生长分化、促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成^[27,28]。TGF- β 1/Smads通路传导如下: (1)TGF- β 1肝细胞膜上的TGF- β II型受体

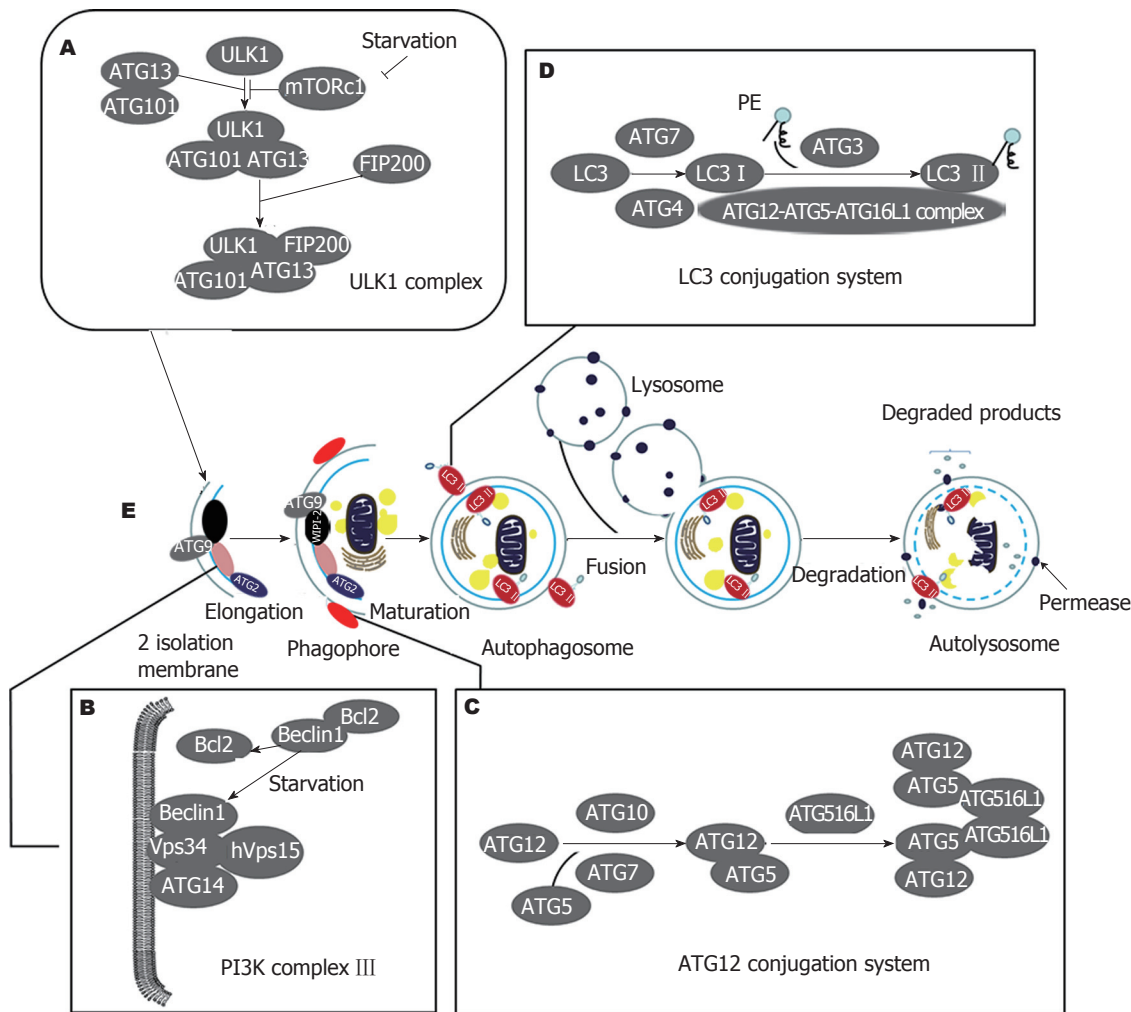


图 2 自噬泡的形成^[33]. A: ULK1复合体; B: PI3K复合体III; C: ATG12结合体系; D: LC3结合体系. ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调51样激酶1; mTORC: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; ATG3: 自噬相关基因3; ATG4: 自噬相关基因4; ATG5: 自噬相关基因5; ATG7: 自噬相关基因7; ATG10: 自噬相关基因10; ATG12: 自噬相关基因12; ATG13: 自噬相关基因13; ATG16L1: 自噬相关16样蛋白1; ATG101: 自噬相关基因101; FIP200: 分子量大小为200kD的黏着斑激酶家族相互作用蛋白.

(T β R II)结合, 引发TGF- β 1型受体(T β R I)磷酸化; (2)随之 I 型受体磷酸化激活Smad2或Smad3; (3)磷酸化的Smad2和Smad3与Smad4形成三聚体^[29,30], 进入细胞核调节目的基因表达. 这些目的基因不仅包括参与肝纤维化形成的基因, 如 I 型胶原蛋白 α -SMA, 金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases, TIMPs), 金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 还包括自噬相关基因Beclin-1^[31,32]. 当活化的肝星状细胞分泌TGF- β 1后, 经TGF- β 1/Smads通路传导促进I型胶原蛋白、 α -SMA和TIMP1表达, 抑制MMP2表达, 使TIMP1/MMP2比值升高, 导致ECM大量生成和肝纤维化.

Liu等^[7]人证明紫草素通过降低肝纤维化小鼠中TGF β 1基因的表达水平和Smad2/3磷酸化水平抑制TGF- β 1/Smads通路信号传导, 降低ECM相关基因和Beclin-1基因表达, 减少细胞外基质合成和细胞自噬, 最终缓解肝纤维化.

3.2 PI3K/AKT/mTOR信号通路 PI3K/AKT/mTOR信号通路, 是调节细胞生长、存活、代谢和凋亡的经典信号通路(图4A). 此通路在多种实体瘤的疾病发展和存活率发挥重要作用, 如肝癌^[33]. 多种生长因子可以激活此通路^[34-40]. 例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)后激活PI3K(phosphatidylinositol 3-kinases), 活化的PI3K催化PIP2(phosphatidylinositol biphosphate)经磷酸化转变为PIP3[phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate], 并活化AKT丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B), 磷酸化的AKT随之活化mTORC1, mTORC1抑制ULK1复合体的形成, 最终抑制自噬. 同时, 活化的AKT灭活TSC1/TSC2从而活化Rheb. Rheb再活化mTORC1, 抑制自噬. AKT除了直接或间接的激活mTORC1来抑制细胞自噬, 也可以直接调节转录因子FOXOS的活性来抑制自噬.

值得一提的是, 在PI3K/AKT/mTOR信号通路激活

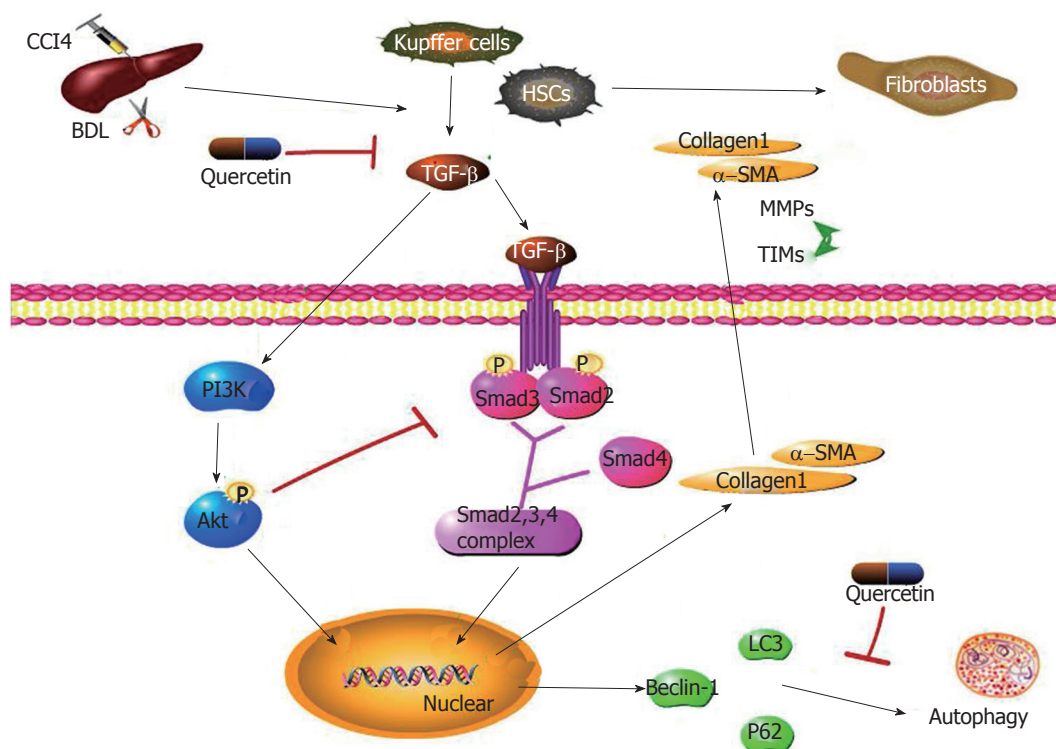


图3 TGFβ/Smad通路和PI3K/AKT通路双信号通路参与肝纤维化^[43]. BDL: 胆管结扎; HSCs: 肝星状细胞; ECM: 细胞外基质; MMPs: 基质金属蛋白酶; TIMPs: 组织金属蛋白酶抑制剂; TGF: 转化生长因子; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; Akt: 蛋白激酶B.

的初始阶段, 即PI3K催化PIP2磷酸化转变为PIP3的过程中, 存在一种负性调节物质PTEN(phosphatidylineositol-3,4,5-trisphosphate-3-phosphatase)催化此过程的逆过程. PTEN是一种磷酸酶, 对磷酸化的PIP3有很强的磷酸酶活性, 可以将PIP3去磷酸化转变为PIP2, 进而抑制AKT的活化, 阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路的传导, 最终减弱此通路对自噬的抑制作用. 此外, PTEN还具有降低PIP3表达、启动自噬体的形成的功能^[41], 进一步促进细胞自噬.

虽然, 目前的没有关于自噬通过PI3K/AKT/mTOR单一信号通路调节细胞自噬参与肝纤维化的研究, 但是Wu等^[42]人在研究中指出, 槲皮素(一种黄酮类植物色素, 具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化的作用)通过同时抑制TGFβ/Smad通路和促进PI3K/AKT通路, 抑制肝星状细胞活化, 进而防止肝纤维化的发生(图3). TGFβ作为细胞外信号分子可以通过PI3K/AKT和TGFβ/Smad两种通路调节细胞自噬. 其中TGFβ活化PI3K, 激活PI3K/AKT通路, 抑制细胞自噬, 起负性调节作用; TGFβ活化TGFβ/Smad通路, 促进细胞自噬, 起正性调节作用. 两个通路对于自噬的作用效果相反, 相互作用, 相互制约, 对细胞自噬进行协同调节. 但是两个通路并不是孤立存在的, 二者之间存在广泛交流: AKT阻止Smad复合体形成从而阻止TGFβ/Smad信号传导; 磷酸化的Smad3含量增加

抑制AKT和PI3K的活性. 经过药物处理后, 减少了TGFβ的分泌, 同时TGFβ/Smad被抑制, PI3K/AKT通路活性增强, 细胞自噬减弱.

3.3 其他与自噬相关的信号通路 除了上述的与肝纤维化相关的自噬信号通路之外, 还存在与肝癌相关的自噬信号通路例如图4B中的RAF/MEK/ERK信号通路^[43-45], 图4C中的PERK 信号通路^[46-48], 图4D中的Wnt/β-联蛋白信号通路^[49,50]等等. 肝癌作为肝纤维化发展的晚期阶段涉及这些通路, 也可以作为研究自噬影响肝纤维化的新通路.

4 自噬参与肝纤维化的新思路

间充质干细胞一种具有自我增殖和多向分化潜能的多功能干细胞, 因为具有自我增殖和多向分化的潜能、来源丰富、低免疫原性、趋化性和归巢的能力、免疫调节和组织修复的功能的特点^[51], 在基础研究中用于多种疾病的治疗, 其中包括针对肝纤维化的治疗^[52], 而且研究广泛. 既涉及不同组织来源的间充质干细胞^[53,54], 也饱含不同类型间充质干细胞的外泌体^[55,56]对于肝纤维化的作用, 但是鲜有研究涉及间充质干细胞通过自噬途径参与肝纤维化的进程. 已经有实验证实间充质干细胞的外泌体通过抑制mTOR的磷酸化, 促进肾小管上皮细胞自噬, 抑制炎症反应, 减少细胞凋亡, 从而减弱顺铂

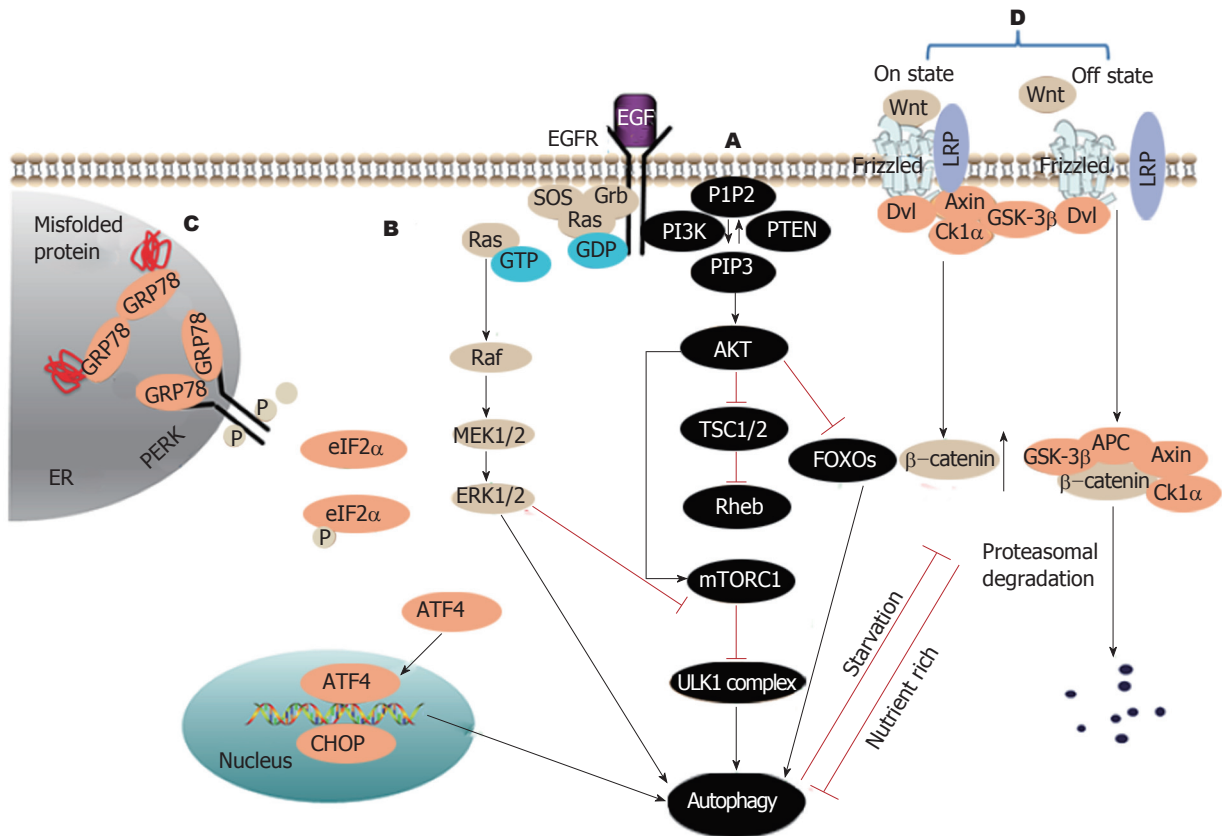


图 4 自噬相关的信号通路^[3]. EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; P13K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; PIP2: 磷脂酰肌醇2磷酸; PIP3: 磷脂酰肌醇3磷酸; SOS: 鸟苷释放蛋白; Grb: 生长因子受体结合蛋白2; TSC1/2: 肿瘤抑制基因; Rheb: GTP水解酶; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1; ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调1样激酶1; ERK1/2: MAPKK激酶; FOXOs: Forkhead box O转录因子; β -catenin: β 联蛋白; Dvl: 蓬乱蛋白; CK1 α : 酪蛋白激酶1 α ; GSK3 β : 糖原合成激酶3 β ; axin: 轴蛋白; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; APC: 多发性结肠腺瘤蛋白; ER: 内质网; GRP78: 葡萄糖调节蛋白78; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; eIF2 α : 真核翻译起始因子2B; ATF4/CHOP: 内质网应激过程中相关的转录因子.

肾毒性, 修复急性肾损伤^[57]. 除此之外, 间充质干细胞也通过自噬途径参与阿尔兹海默症^[58]、脊髓缺血/再灌注损伤^[59]、心肌缺血/再灌注损伤^[60]. 由此可见, 间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程是可行的, 可以作为一个新的研究方向.

5 结论

综上所述, 自噬在肝纤维化中的作用及内在机制研究近几年已取得一些进展, 调节自噬的相关研究与已经为治疗肝纤维化提供了一些新思路. 但是, 目前对于自噬参与肝纤维化进程的具体机制还不清楚. 肝纤维化作为肝病发展的共同通路和关键时期, 逆转肝纤维化是至关重要的. 目前临床上治疗晚期肝病患者以肝移植为主, 如果通过具体的通路调节细胞自噬, 减少肝星状细胞活化增强对肝细胞的保护和再生, 就可以减缓病程甚至逆转肝纤维化, 既可以减少病人手术移植的痛苦, 又可以缓解临床移植器官捐献短缺的现状.

6 参考文献

- 1 Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol* 1962; 12: 198-202 [PMID: 13862833]
- 2 Niture S, Ramalinga M, Kedir H, Patacsil D, Niture SS, Li J, Mani H, Suy S, Collins S, Kumar D. TNFAIP8 promotes prostate cancer cell survival by inducing autophagy. *Oncotarget* 2018; 9: 26884-26899 [PMID: 29928491 DOI: 10.18632/oncotarget.25529]
- 3 Gong L, Devenish RJ, Prescott M. Autophagy as a macrophage response to bacterial infection. *IUBMB Life* 2012; 64: 740-747 [PMID: 22815102 DOI: 10.1002/iub.1070]
- 4 Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006; 441: 885-889 [PMID: 16625204 DOI: 10.1038/nature04724]
- 5 Yamaguchi O, Otsu K. Role of autophagy in aging. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 242-247 [PMID: 22343371 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31824cc31c]
- 6 Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 29776-29787 [PMID: 16882669 DOI: 10.1074/jbc.M603783200]

- 7 Liu T, Xu L, Wang C, Chen K, Xia Y, Li J, Li S, Wu L, Feng J, Xu S, Wang W, Lu X, Fan X, Mo W, Zhou Y, Zhao Y, Guo C. Shikonin alleviates hepatic fibrosis and autophagy via inhibition of TGF- β 1/Smads pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29864192 DOI: 10.1111/jgh.14299]
- 8 Xu B, Lin L, Xu G, Zhuang Y, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, Wu S, Bao S, Cai W, Xie Q. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 372-378 [PMID: 25167956 DOI: 10.1111/jgh.12718]
- 9 Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24: 9-23 [PMID: 24366340 DOI: 10.1038/cr.2013.169]
- 10 Česen MH, Pegan K, Spes A, Turk B. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1245-1251 [PMID: 22465226 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.03.005]
- 11 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
- 12 Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol* 2012; 22: 407-417 [PMID: 22748206 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.05.006]
- 13 Liu L, Liao JZ, He XX, Li PY. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma: friend or foe. *Oncotarget* 2017; 8: 57707-57722 [PMID: 28915706 DOI: 10.18632/oncotarget.17202]
- 14 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
- 15 Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, Miura M, Imai K, Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1247-1272 [PMID: 21067523 DOI: 10.1042/CBI20100321]
- 16 Yamada M, Blaner WS, Soprano DR, Dixon JL, Kjeldbye HM, Goodman DS. Biochemical characteristics of isolated rat liver stellate cells. *Hepatology* 1987; 7: 1224-1229 [PMID: 2824313]
- 17 Testerink N, Ajat M, Houweling M, Brouwers JF, Pully VV, van Manen HJ, Otto C, Helms JB, Vaandrager AB. Replacement of retinyl esters by polyunsaturated triacylglycerol species in lipid droplets of hepatic stellate cells during activation. *PLoS One* 2012; 7: e34945 [PMID: 22536341 DOI: 10.1371/journal.pone.0034945]
- 18 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]
- 19 Blommaert EF, Krause U, Schellens JP, Vreeling-Sindelárová H, Meijer AJ. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors wortmannin and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1997; 243: 240-246 [PMID: 9030745]
- 20 Lv Q, Hua F, Hu ZW. DEDD, a novel tumor repressor, reverses epithelial-mesenchymal transition by activating selective autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 1675-1676 [PMID: 22874565 DOI: 10.4161/auto.21438]
- 21 Lv Q, Wang W, Xue J, Hua F, Mu R, Lin H, Yan J, Lv X, Chen X, Hu ZW. DEDD interacts with PI3KC3 to activate autophagy and attenuate epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 3238-3250 [PMID: 22719072 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3832]
- 22 Li J, Yang B, Zhou Q, Wu Y, Shang D, Guo Y, Song Z, Zheng Q, Xiong J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1343-1351 [PMID: 23430956 DOI: 10.1093/carcin/bgt063]
- 23 Pastore N, Blumenkamp K, Annunziata F, Piccolo P, Mithbaokar P, Maria Sepe R, Vetrini F, Palmer D, Ng P, Polishchuk E, Iacobacci S, Polishchuk R, Teckman J, Ballabio A, Brunetti-Pierri N. Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-anti-trypsin deficiency. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 397-412 [PMID: 23381957 DOI: 10.1002/emmm.201202046]
- 24 Shen M, Chen K, Lu J, Cheng P, Xu L, Dai W, Wang F, He L, Zhang Y, Chengfen W, Li J, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- β 1 expression and autophagy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 954502 [PMID: 24860243 DOI: 10.1155/2014/954502]
- 25 Li J, Chen K, Li S, Feng J, Liu T, Wang F, Zhang R, Xu S, Zhou Y, Zhou S, Xia Y, Lu J, Zhou Y, Guo C. Protective effect of fucoidan from *Fucus vesiculosus* on liver fibrosis via the TGF- β 1/Smad pathway-mediated inhibition of extracellular matrix and autophagy. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 619-630 [PMID: 26929597 DOI: 10.2147/DDDT.S98740]
- 26 Park M, Kim YH, Woo SY, Lee HJ, Yu Y, Kim HS, Park YS, Jo I, Park JW, Jung SC, Lee H, Jeong B, Ryu KH. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci Rep* 2015; 5: 8616 [PMID: 25722117 DOI: 10.1038/srep08616]
- 27 Yoshida K, Matsuzaki K, Murata M, Yamaguchi T, Suwa K, Okazaki K. Clinico-Pathological Importance of TGF- β /Phospho-Smad Signaling during Human Hepatic Fibrocarcinogenesis. *Cancers (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29874844 DOI: 10.3390/cancers10060183]
- 28 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 325-338 [PMID: 27108839 DOI: 10.1038/nrneph.2016.48]
- 29 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292 [PMID: 17303605 DOI: 10.1136/gut.2005.088690]
- 30 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]
- 31 Pan CC, Kumar S, Shah N, Bloodworth JC, Hawinkels LJ, Myhre K, Hoyt DG, Lee NY. Endoglin Regulation of Smad2 Function Mediates Beclin1 Expression and Endothelial Autophagy. *J Biol Chem* 2015; 290: 14884-14892 [PMID: 25931117 DOI: 10.1074/jbc.M114.630178]
- 32 Baghy K, Iozzo RV, Kovalszky I. Decorin-TGF β axis in hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 262-268 [PMID: 22260996 DOI: 10.1369/0022155412438104]
- 33 Yeh YC, Tsai JF, Chuang LY, Yeh HW, Tsai JH, Florine DL, Tam JP. Elevation of transforming growth factor alpha and its relationship to the epidermal growth factor and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 896-901 [PMID: 2433030]
- 34 Chen YL, Law PY, Loh HH. Inhibition of PI3K/Akt signaling: an emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 575-589 [PMID: 16305480]
- 35 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 36 Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 59-71 [PMID: 15784165]
- 37 Yoneda N, Sato Y, Kitao A, Ikeda H, Sawada-Kitamura S,

- Miyakoshi M, Harada K, Sasaki M, Matsui O, Nakanuma Y. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2011; 91: 262-272 [PMID: 20856226 DOI: 10.1038/labinvest.2010.161]
- 38 Harada K, Shiota G, Kawasaki H. Transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1999; 19: 318-325 [PMID: 10459631]
- 39 Ito Y, Takeda T, Higashiyama S, Sakon M, Wakasa KI, Tsujimoto M, Monden M, Matsuura N. Expression of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Oncol Rep* 2001; 8: 903-907 [PMID: 11410807]
- 40 Tang H, Li RP, Liang P, Zhou YL, Wang GW. miR-125a inhibits the migration and invasion of liver cancer cells via suppression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Oncol Lett* 2015; 10: 681-686 [PMID: 26622553 DOI: 10.3892/ol.2015.3264]
- 41 Psyrri A, Arkadopoulos N, Vassilakopoulou M, Smyrniotis V, Dimitriadis G. Pathways and targets in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1347-1357 [PMID: 23176622 DOI: 10.1586/era.12.113]
- 42 Wu L, Zhang Q, Mo W, Feng J, Li S, Li J, Liu T, Xu S, Wang W, Lu X, Yu Q, Chen K, Xia Y, Lu J, Xu L, Zhou Y, Fan X, Guo C. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- β 1/Smads and PI3K/Akt pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 9289 [PMID: 28839277 DOI: 10.1038/s41598-017-09673-5]
- 43 Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, Yang D, Marmorino F, Pasquini G, Sensi E, Lupi C, De Maglio G, Borrelli N, Pizzolitto S, Fasola G, Bertorelle R, Rugge M, Fontanini G, Zagonel V, Loupakis F, Falcone A. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* 2015; 112: 1921-1928 [PMID: 25942399 DOI: 10.1038/bjc.2015.142]
- 44 Chen D, Wu X, Zheng J, Dai R, Mo Z, Munir F, Ni X, Shan Y. Autophagy regulates proliferation and biliary differentiation of hepatic oval cells via the MAPK/ERK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2565-2571 [PMID: 29207082 DOI: 10.3892/mmr.2017.8157]
- 45 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 46 Zhong J, Dong X, Xiu P, Wang F, Liu J, Wei H, Xu Z, Liu F, Li T, Li J. Blocking autophagy enhances meloxicam lethality to hepatocellular carcinoma by promotion of endoplasmic reticulum stress. *Cell Prolif* 2015; 48: 691-704 [PMID: 26481188 DOI: 10.1111/cpr.12221]
- 47 B'chir W, Maurin AC, Carraro V, Averous J, Jousse C, Muranishi Y, Parry L, Stepien G, Fournoux P, Bruhat A. The eIF2 α /ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 7683-7699 [PMID: 23804767 DOI: 10.1093/nar/gkt563]
- 48 Rzymiski T, Milani M, Singleton DC, Harris AL. Role of ATF4 in regulation of autophagy and resistance to drugs and hypoxia. *Cell Cycle* 2009; 8: 3838-3847 [PMID: 19887912 DOI: 10.4161/cc.8.23.10086]
- 49 Khramtsov AI, Khramtsova GF, Tretiakova M, Huo D, Olopade OI, Goss KH. Wnt/ β -catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. *Am J Pathol* 2010; 176: 2911-2920 [PMID: 20395444 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091125]
- 50 Wands JR, Kim M. WNT/ β -catenin signaling and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 452-454 [PMID: 24644061 DOI: 10.1002/hep.27081]
- 51 Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8: 102600-102616 [PMID: 29254275 DOI: 10.18632/oncotarget.18126]
- 52 Du C, Jiang M, Wei X, Qin J, Xu H, Wang Y, Zhang Y, Zhou D, Xue H, Zheng S, Zeng W. Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCL4-induced liver fibrosis in rats. *Int J Mol Med* 2018; 41: 3175-3184 [PMID: 29512750 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3516]
- 53 Sayyed HG, Osama A, Idriss NK, Sabry D, Abdelrhim AS, Bakry R. Comparison of the therapeutic effectiveness of human CD34 + and rat bone marrow mesenchymal stem cells on improvement of experimental liver fibrosis in Wistar rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8: 128-139 [PMID: 27785340]
- 54 Lou G, Yang Y, Liu F, Ye B, Chen Z, Zheng M, Liu Y. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2963-2973 [PMID: 28544786 DOI: 10.1111/jcmm.13208]
- 55 Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, Lu L. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2491-2502 [PMID: 28382720 DOI: 10.1111/jcmm.13170]
- 56 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 57 Wang B, Jia H, Zhang B, Wang J, Ji C, Zhu X, Yan Y, Yin L, Yu J, Qian H, Xu W. Pre-incubation with hucMSC-exosomes prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 75 [PMID: 28388958 DOI: 10.1186/s13287-016-0463-4]
- 58 Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, Lee PH. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy* 2014; 10: 32-44 [PMID: 24149893 DOI: 10.4161/auto.26508]
- 59 Yin F, Meng C, Lu R, Li L, Zhang Y, Chen H, Qin Y, Guo L. Bone marrow mesenchymal stem cells repair spinal cord ischemia/reperfusion injury by promoting axonal growth and anti-autophagy. *Neural Regen Res* 2014; 9: 1665-1671 [PMID: 25374587 DOI: 10.4103/1673-5374.141801]
- 60 Liu L, Jin X, Hu CF, Li R, Zhou Z, Shen CX. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Rescue Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury by Inducing Cardiomyocyte Autophagy Via AMPK and Akt Pathways. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 52-68 [PMID: 28848091 DOI: 10.1159/000480317]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化二科 天津市 300162

王毓麟, 天津市中医药研究院附属医院脾胃病科消化内镜中心 天津市 300120

王毓麟, 主治医师, 主要从事消化内镜微创技术及NOTES保胆手术的研究。

作者贡献分布: 此文中NOTES保胆手术均为王毓麟主刀完成; 夏时海与李海行政支持与指导; 手术配合及护理由高放、齐丽娜、夏文中、杨淑娴及李进完成; 手术前后管理详见本文致谢部分; 本论文写作由王毓麟完成; 夏时海与李海予以指导。

通讯作者: 王毓麟, 主治医师, 300162, 天津市河东区成林道220号, 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院消化二科. wangreed@126.com 电话: 022-60578978

收稿日期: 2018-05-31

修回日期: 2018-07-20

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-08-18

Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

Yu-Lin Wang, Shi-Hai Xia, Hai Li, Fang Gao, Li-Na Qi, Wen-Zhong Xia, Shu-Xian Yang, Jin Li

Yu-Lin Wang, Shi-Hai Xia, Hai Li, Fang Gao, Li-Na Qi, Wen-Zhong Xia, Shu-Xian Yang, Jin Li, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Yu-Lin Wang, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300162, China

Correspondence to: Yu-Lin Wang, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, 220 Chenglin Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. wangreed@126.com

Received: 2018-05-31

Revised: 2018-07-20

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-08-18

Abstract

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has been applied and developed in recent years with the advantages of no scar and minimal invasiveness. In this paper, we report three cases of gallbladder stones (single or multiple, with or without combined gallbladder polyp) that were successfully managed by transgastric NOTES without adverse reactions. Transgastric gallbladder preserving technique provides a new option for patients with gallstones or gallbladder polyps.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Natural orifice transluminal endoscopic surgery; Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery

Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J. Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1423-1428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1423.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1423>

摘要

经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)具有无疤痕、微创等优势, 近年来得到了临床应用及发展。本文中对胆囊单发、多发结石及合并胆囊息肉3例患者实施经胃入路NOTES保胆手术均取得了成功, 且无不良反应发生。经胃入路保胆手术为胆囊结石及胆囊息肉患者

提供了一个新的治疗术式和方法, 值得进一步研究及探讨.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经自然腔道内镜手术; 经胃入路保胆手术

核心提要: 经直肠入路自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)保胆手术开创了消化内镜保胆手术的先河. 近来我们应用经胃入路NOTES保胆手术取得了成功, 认为该术式具有通道路径短、易于操作和安全性好等特点, 为保胆手术提供了新的术式和方法, 值得进一步研究.

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进. 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1423-1428
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1423.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1423>

0 引言

自1882年Langenbuch提出开腹胆囊切除手术治疗胆囊结石的100多年来, 对有症状的胆囊结石及息肉患者大多采取胆囊切除术, 尤其自1985年开展腹腔镜胆囊切除术以来, 但胆囊切除术后有一定比例的并发症发生, 一定程度上影响了患者术后的生活质量. 如何保留胆囊的功能和发挥胆囊的作用等, 保护胆囊的存在的微创技术成为临床研究热点. 经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)具有无皮肤切口、术后疼痛轻、恢复快和住院时间短等优势, 笔者顺利完成3例经胃入路NOTES保胆手术, 效果满意. 现报道如下.

1 病例报告

1.1 胆囊结石并急性胆囊炎保胆取石术病例 患者陈XX, 男, 55岁, 职员. 主因“右上腹疼痛11 h”经急诊以“腹痛胆囊结石”于2018-02-06收入院. 患者11 h前无明显诱因出现右上腹疼痛, 程度较剧烈, 持续不缓解, 伴反酸、恶心, 无呕吐、腹泻, 无咳嗽、咳痰、头痛、头晕、大汗等, 遂来我院急诊住院治疗. 自发病来, 患者精神尚可, 未进食水, 既往大便稍干, 小便正常, 体重无明显变化. 既往慢性乙型病毒性肝炎、高血压2级、胆囊结石及肾结石病史. 入院查体右上腹压痛, 无反跳痛及肌紧张, 未扪及明显包块. Murphy氏征阳性. 入院后血常规: 白细胞 $12.98 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比82.1%, 血红蛋白161 g/L, 血小板计数 $204 \times 10^9/L$, C-反应蛋白定量1.29 mg/L. 肝功、肾功、电解质、心肌酶谱、血淀粉酶及脂肪酶、凝血功能等无异常. 腹部立位平片: 胆囊窝

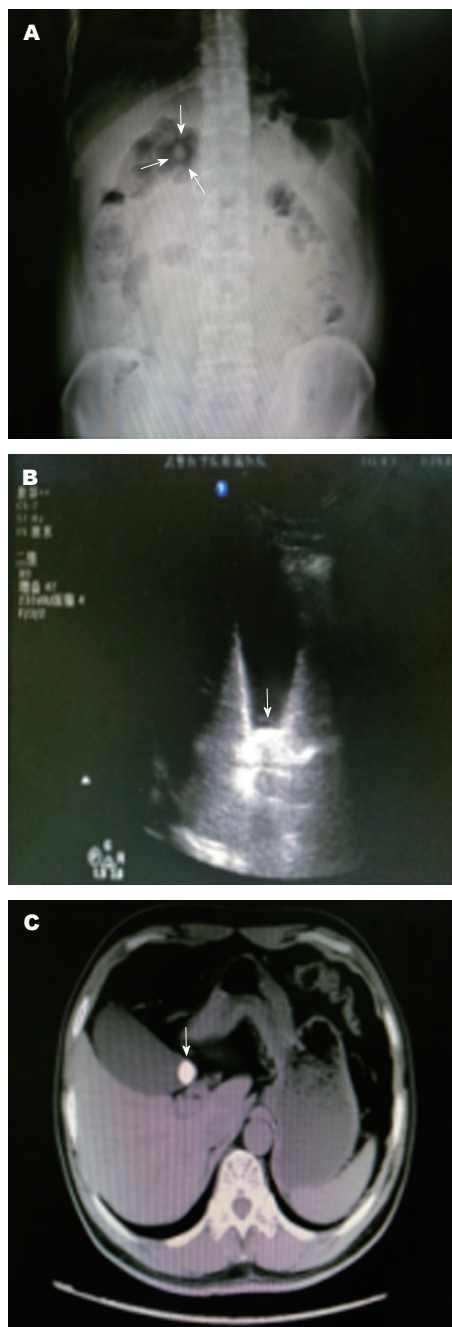


图1 病例1影像学表现. A: X线示胆囊窝内致密影; B: 超声示胆囊颈部高回声团块后伴声影; C: CT见胆囊内同心圆形高密度影.

区致密影, 考虑胆囊结石(图1A). 肝胆胰脾彩超: 胆囊颈部结石, 肝、胰、脾未见明显异常(图1B). 腹部CT: (1) 胆囊结石; (2) 左肾低密度灶, 考虑左肾结石(图1C). 患者入院后予以拉氧头孢及替硝唑抗感染等治疗, 解痉镇痛效果不理想, 结合各项实验室及影像学检查胆囊结石并急性胆囊炎诊断明确, 科内组织讨论并征求患者及家属同意后行经胃入路NOTES保胆取石术. 患者取左侧卧位, 丙泊酚静脉麻醉满意后, 胃镜进入胃内充分冲洗胃腔, 选择胃体下部前壁处为手术部位; 以Dual刀直接切开黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层, 形成人工主动穿

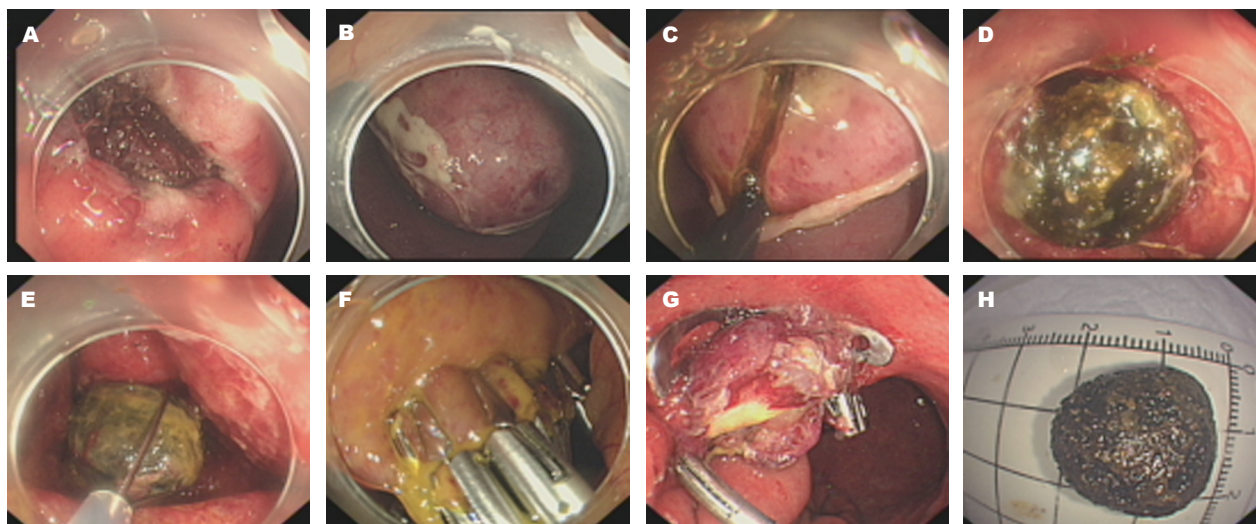


图2 病例1手术过程。A: 切开胃黏膜层; B: 腹腔内发现胆囊; C: 胆囊底部全层切开; D: 发现颈部结石; E: 取石网篮套取结石; F: 金属夹缝合胆囊切口; G: 耙状金属夹闭合系统联合金属夹封闭胃壁; H: 取出单发结石。

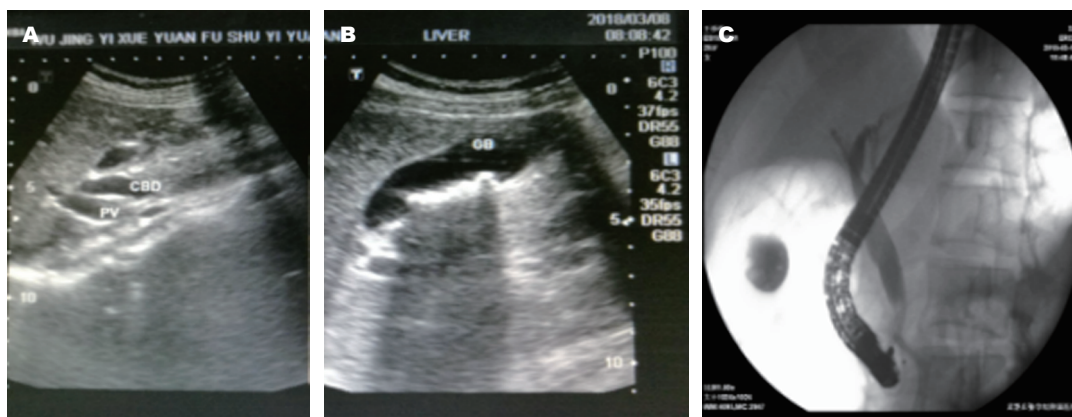


图3 病例2影像学表现。A: 彩超示胆总管中上段约10 mm; B: 超声示胆囊内最大径约7 mm多个高回声团块, 后伴声影, 随体位可移动; C: 内镜逆行胆胰管造影示: 胆总管中上段轻度扩张, 下端可见充盈缺损影。

孔, 再以IT-2刀纵行全层扩大切口直径约1.5 cm(图2A), 确认无出血后, 内镜进入腹腔发现胆囊, 可见胆囊充血水肿, 局部上覆脓性分泌物(图2B)。于胆囊底部以一次性注射针穿刺抽吸胆汁后, 局部行全层切开约1.5 cm(图2C), 镜身顺利进入胆囊腔, 可见胆囊壁充血水肿, 并可见少量脓性分泌物, 触之易出血; 于颈部发现黑褐色类圆形坎顿结石(图2D), 以取石网篮套取(图2E)出体外(图2H)。再进镜观察胆囊壁并冲洗胆囊腔, 以金属夹封闭局部胆囊切口(图2F)。再以生理盐水反复腹腔冲洗至引流液清晰, 退镜对胃壁缺损处行耙状金属夹闭合系统(over-the-scope-clip system, OTSC)联合金属夹封闭术(图2G)。封闭完毕后抽吸胃内积气积液, 术毕退镜。术后禁食水、胃肠减压1 d, 抗炎、抑酸、静脉营养支持治疗。患者术后轻度腹胀后自行缓解, 无腹痛及止痛治疗, 住院6 d无任何不适出院。现随访中。

1.2 ERCP后NOTES保胆取石病例 患者王XX, 女, 28

岁, 舞蹈幼师。主因“间断右上腹痛7 d”于2018-03-12入院。既往胆囊结石病史。右上腹轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, Murphy氏征阴性, 肝及双肾区无叩痛。入院血常规: 白细胞 $4.45 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比51%, 红细胞 $4.31 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白123 g/L, 血小板计数 $231 \times 10^9/L$ 。肝功能: 谷丙转氨酶193 U/L \uparrow , 谷草转氨酶58 U/L \uparrow , 总胆汁酸 $3.9 \mu\text{mol/L}$, 总蛋白70.7 g/L, 白蛋白44.9 g/L, 总胆红素 $14.4 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $6.3 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 $8.1 \mu\text{mol/L}$, 碱性磷酸106 U/L \uparrow , γ -谷氨酰转肽酶323 U/L \uparrow 。肾功能、血脂、血糖、凝血四项、血淀粉酶等未见异常。肝胆胰脾彩超示: 胆总管中上段轻度扩张(最大径约1.0 cm, 图3A); 胆囊多发结石, 肝多发小囊肿, 胰、脾声像图未见明显异常(图3B)。腹部CT考虑胆总管中上段扩张, 下端泥沙样结石可能。胃镜示: 慢性非萎缩性胃炎。肠镜未见明显异常。治疗上先予以内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde

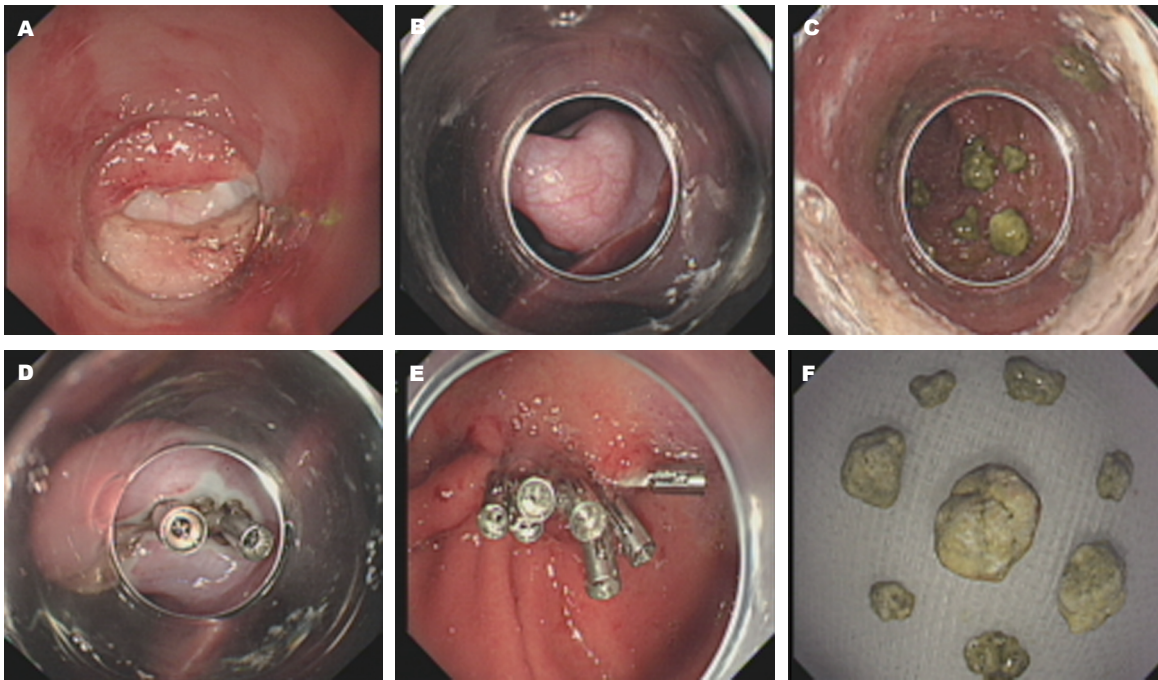


图 4 病例2手术过程. A: 胃壁局部全层切开; B: 发现胆囊; C: 胆囊底部小切开后进入胆囊见多发结石; D: 金属夹缝合胆囊切口; E: 金属夹缝合胃壁小切口; F: 网篮取出多枚结石.

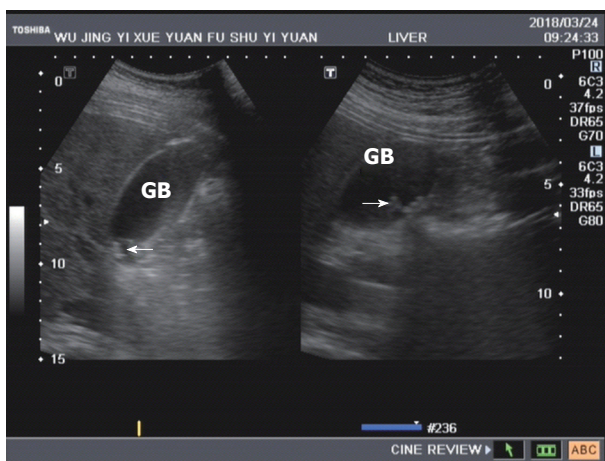


图 5 病例3胆囊超声示胆囊多发结石伴炎症.

cholangiopancreatography, ERCP, 图3C): (1)ERCP; (2)胆总管中上段扩张和下段狭窄(结合临床考虑炎症病变所致可能); (3)EPS和EST; (4)ERPD; (5)胆总管结石并取石术; (6)ERBD和ENBD. 术后复查肝功能恢复正常, 但仍诉间断右上腹痛. 为进一步胆囊结石处理, 经患者及家属同意后行经胃入路NOTES保胆取石术. 手术过程(同病例一, 见图4A-F)顺利, 术后患者未诉不适, 经抗炎、抑酸等治疗5 d出院, 目前随访中.

1.3 经胃NOTES保胆取石及息肉钳除术病例 患者王X, 男, 22岁, 主因“右上腹痛伴右肩背痛1 wk”经门诊以“胆囊结石伴胆囊炎”于2018-04-09收入院. 患者自

发病以来精神饮食可, 睡眠可, 二便如常, 体重未见明显变化. 既往胆囊结石、非酒精性脂肪肝病史. 查体腹软无压痛, 无反跳痛及肌紧张, Murphy氏征阴性. 门诊腹部超声示: “胆囊多发结石伴炎症”(图5). 入院肝功能示: 谷丙转氨酶93 U/L, 谷草转氨酶25 U/L, 余生化检查未见异常. 患者及家属同意并签署知情同意书后于4-11行胃入路NOTES保胆手术(见图6). 术中发现并以取石网篮顺利取出2枚胆囊结石, 另胆囊壁散见大小约2-5 mm息肉样隆起, 遂予以高频电热钳逐一钳除, 创面平坦无出血, 术后病理为胆固醇息肉. 手术过程顺利, 术后患者无不适, 治疗5 d即4-16出院.

2 讨论

胆囊结石是临床上常见病和多发病, 特别是随着腹腔镜胆囊切除术LC的发展和完善, 对有症状的胆囊结石患者大多采取胆囊切除术. 但胆囊切除后病人丧失了胆囊浓缩、储存、排放胆汁的功能, 导致病人消化不良、腹胀腹泻的发生率明显增加^[1]. 另有学者认为胆囊切除后由于胆总管代偿性扩张、造成胆总管末端开口相对狭窄, 胆总管内胆汁的流体力学特征发生改变, 胆总管结石的发生率增高. 胆囊切除后, 部分病人反流性食管炎及胃、十二指肠炎症的发病率明显升高^[1,2]. 此外, 胆囊黏膜有一定的分泌功能和免疫功能, 切除胆囊将对胆道免疫防御功能产生一定的影响, 甚至增加了结肠癌的患病风险^[3].

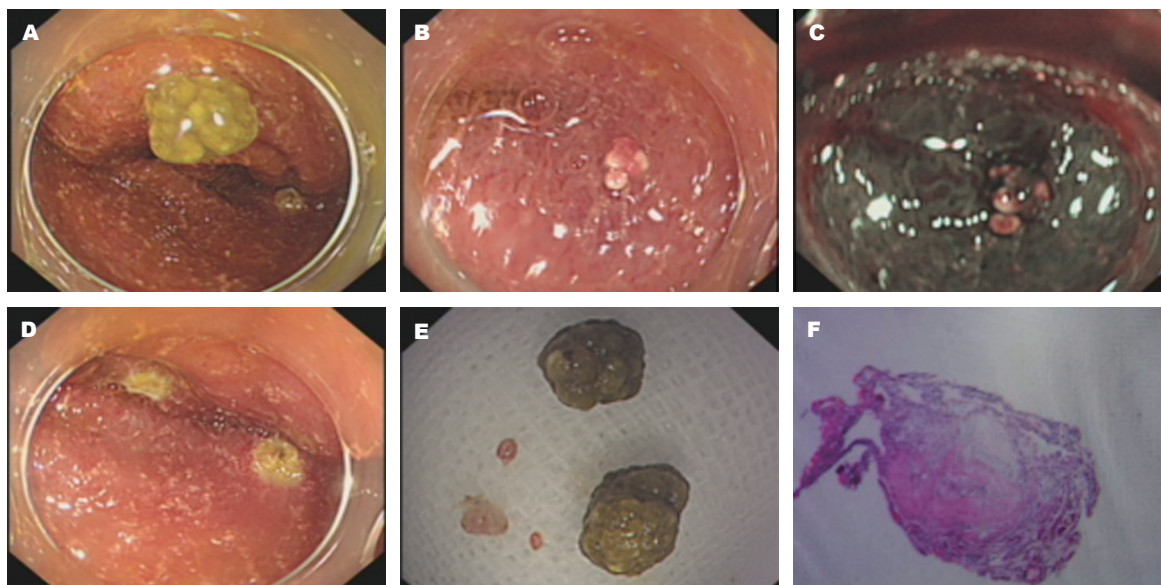


图6 病例3保胆手术结石与息肉。A: 胆囊内结石及息肉; B: 胆囊息肉内镜下白光表现; C: 胆囊息肉内镜下NBI表现; D: 胆囊息肉热钳切除术后; E: 胆囊结石与息肉标本; F: 胆囊息肉病理示胆固醇样息肉。

“无疤痕手术” NOTES具有无皮肤切口、术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、并发症少和麻醉要求低等优势。2004年美国的Kalloo等^[4]首次正式报道经胃NOTES腹腔镜探查及肝活检的动物实验, 2007年法国斯特拉斯堡大学医院Marescaux等^[5]完成了首例经阴道胆囊切除术, 被认为世界首例临床NOTES手术。2015年我国刘冰熔教授^[6]完成了世界首例的经直肠入路NOTES保胆手术, 开创了消化软镜保胆手术的先河。笔者应用经胃入路NOTES保胆手术取得成功, 手术过程顺利, 术后患者无特殊不适。其一为胆囊单发结石并急性胆囊炎患者, 急诊实施经胃入路NOTES保胆取石后患者腹痛及感染症状及时得到缓解; 其二为胆囊多发结石并胆总管结石病例, 采取先行ERCP治疗胆总管结石再行胆囊结石治疗的策略^[7], 该NOTES技术还满足了其特殊职业的美观诉求, 真正达到了腹壁无疤痕、术后疼痛更轻、更加美观的微创效果和心理创伤小等优势。其三是胆囊结石合并胆囊息肉患者, 胆囊息肉治疗中可采用APC、热钳、圈套器等内镜下治疗手段, ESD治疗方式需进一步研究; 另外该患者术前彩超提示胆囊多发结石, 但术中证实胆囊内除结石外还并发多枚息肉, 提示胆囊结石和胆囊息肉超声诊断可能存在一定的误诊率^[8]。

据报道^[9], 腹腔镜手术与NOTES手术安全性无显著差异, 但NOTES手术具有无疤痕、术后疼痛小及恢复快等优点^[10,11], 我们的经胃入路保胆手术病例也具备以上优点。NOTES保胆手术目前报道病例较少, 尚缺少大宗病例资料及相关研究结果。与经直肠入路保胆手术相比较, 笔者认为经胃入路术前准备方便, 无需清理肠道,

路径短而节约操作时间; 镜身在弯曲状态下操作, 位置相对固定良好, 其也更能体现出软镜的特点; 但术后需要留置胃管负压引流和禁食等。总之, 经胃入路NOTES保胆手术为治疗胆囊结石及息肉提供了新的治疗方式和方法, 其远期效果还需进一步观察和研究。

文章亮点

病例特点

大多数患者无症状(称之为静止性胆囊结石), 部分患者的胆囊结石的典型症状为胆绞痛, 表现为急性或慢性胆囊炎, 或小结石移入胆总管致胆管梗阻引起胆管炎、胰腺炎等相关症状。

临床诊断

右上腹或上腹部疼痛, 可向右肩胛部和背部放射, 可伴恶心、呕吐, 可墨菲征(+).

鉴别诊断

具有典型症状的胆囊结石诊断比较容易, 症状不典型时常表现或合并“胃部不适”, 需要彩超和胃镜检查等相结合。

实验室诊断

一般的胆绞痛, 无血液学和化学方面的改变。急性胆囊炎常见白细胞增多和核左移。间歇性的胰管梗阻造成血清淀粉酶的增高。胆囊的炎症和水肿可压迫胆总管造成氨基转移酶和碱性磷酸酶的增高。

影像学诊断

首选B超检查, 可见胆囊内有强回声团、随体位改变而移动、其后有声影。仅有10%-15%的胆囊结石含有钙, 腹部X线能显影。CT、MRI也可显示胆囊结石。

病理学诊断

结石为胆固醇结石或以胆固醇为主的混合性结石和黑色胆色素结石。

治疗方法

主要治疗方式有药物溶石治疗(熊去氧胆酸片、消炎利胆片以及中医药等)、胆囊切除、外科保胆取石等, 以及少量的经直肠入路经自然腔道内镜手术保胆取石。

经验教训

术前充分与患者及家属交待病情并签署知情同意书, 需要具备良好的内镜操作能力, 同时做好与外科等多学科团队协作。

致谢

感谢武警后勤学院附属医院消化二科张文、刘澎、杨梅、贾玲燕、刘纯城、高洪军、马奔及徐晓霞等全体医护人员在管理病人中所做的工作和贡献!

3 参考文献

- 1 张宝善. 腹腔镜微创保胆取石的新思维新概念. 肝胆胰外科杂志 2009; 21: 337-339; 343
- 2 中华医学会外科分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分

会胆道外科医师委员会. 胆囊切除术后常见并发症的诊断与治疗专家共识(2018版). 中华消化外科杂志 2018; 17: 325-328

- 3 Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd. New York: Saunders Co Ltd 2000; 2000
- 4 Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 114-117 [PMID: 15229442]
- 5 Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-826; discussion 826-827 [PMID: 17875836 DOI: 10.1001/archsurg.142.9.823]
- 6 Liu B, Du B, Pan Y. Video of the Month: Transrectal Gallbladder-Preserving Cholecystolithotomy via Pure Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: First Time in Humans. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1655 [DOI: 10.1038/ajg.2015.266]
- 7 中华医学会消化内镜分会ERCP学组, 胡冰, 麻树人, 李兆申. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版). 中国继续医学教育 2010; 2: 1-20
- 8 刘然. 经腹部彩色多普勒超声在良性胆囊息肉样病变诊断中的应用价值观察. 中国医药指南 2017; 15: 135-136 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.03.109]
- 9 Peng C, Ling Y, Ma C, Ma X, Fan W, Niu W, Niu J. Safety Outcomes of NOTES Cholecystectomy Versus Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 347-353 [PMID: 27557339 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000284]
- 10 Leung AL, Cheung HY, Li MK. Advances in laparoscopic colorectal surgery: a review on NOTES and transanal extraction of specimen. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 11-16 [DOI: 10.1111/ases.12070]
- 11 Liu J, Bardawil E, Lin Q, Liang B, Wang W, Wu C, Guan X. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery tubal reanastomosis: a novel route for tubal surgery. *Fertil Steril* 2018; 110: 182 [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.139]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

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719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.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展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 本刊被国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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. 出版版权归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tl/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), *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 kDa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应改为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、肌酐、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》要求所有署名人员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^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3套为^e $P<0.05$ 和^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.

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>



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

