

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 8 日 第 26 卷 第 28 期 (Volume 26 Number 28)



28 / 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

- 1623 美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏

- 1628 胰腺术后出血的临床预防及处理策略

王刚, 李宗信

基础研究

- 1635 miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

- 1645 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化

刘浩, 时昭红

文献综述

- 1651 调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展

李子一, 孙学英

临床实践

- 1660 经黏膜下隧道内镜切除治疗食管固有肌层肿物效果分析

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红

- 1667 无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲

病例报告

- 1672 Cronkhite-Canada综合征1例

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田宇彬, 杨林, 荆雪, 江月萍

消 息

- 1634 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1644 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1659 《世界华人消化杂志》栏目设置
1676 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

张连阳, 教授, 主任医师, 博士生导师, 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)创伤专科医院院长. 我国知名创伤医学专家, 学术方向为严重创伤救治和灾难医学救援. 积极倡导集中收治模式的我国创伤中心建设, 牵头制订“腹部创伤腹腔镜诊疗规范专家共识”等指南4部. 获国家科技进步二等奖等高等级科技进步奖5项. 主编、主译《灾害医学》《多发伤救治学》《急诊外科学》等专著10部, 发表论文200篇, SCI收录30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 2018-10-08

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 28 Oct 8, 2018

EDITORIAL

- 1623 Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases

Huang H, Cai XM, Cheng Ye-XZ, Lan YZ, Zhang JX, Wu QM, Chen SY, Shi H

- 1628 Clinical treatment strategy for post pancreatectomy hemorrhage

Wang G, Li ZB

BASIC RESEARCH

- 1635 Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

Ly T, Yu XW, Hu J, Zhou DH

- 1645 Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease

Liu H, Shi ZH

REVIEW

- 1651 Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer

Li ZY, Sun XY

CLINICAL PRACTICE

- 1660 Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria

Zhang MY, Wu S, Guo XY, Xu H

- 1667 Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis

Sun SS, Du SS, Li BF, Xiang HL

CASE REPORT

- 1672 Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature

Jiang N, Yu YN, Ding XL, Tian ZB, Yang L, Jing X, Jiang YP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 28 Oct 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lian-Yang Zhang, Professor, Chief Physician, Trauma Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Army Military Medical University, Chongqing 400042, 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 October 8, 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.

美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 福建医科大学临床医学部 福建省福州市 351018

陈素玉, 施宏, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科 福建省福州市 350014

施宏, 主任医师, 主要从事食管内镜研究.

基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目, No. 2017-ZQN-16.

作者贡献分布: 此课题由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏共同设计; 研究过程由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏操作完成; 本论文写作由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏共同完成.

通讯作者: 施宏, 主任医师, 350014, 福建省福州市福马路420号, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科. endoshihong@hotmail.com
电话: 0591-83660063-8428

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-08

Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases

Huan Huang, Xiao-Min Cai, Ye-Xia-Zi Cheng, You-Zhen Lan, Jie-Xi Zhang, Qi-Ming Wu, Su-Yu Chen, Hong Shi

Huan Huang, Xiao-Min Cai, Ye-Xia-Zi Cheng, You-Zhen Lan, Jie-Xi Zhang, Qi-Ming Wu, Department of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 351018, Fujian Province, China

Su-Yu Chen, Hong Shi, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Supported by: Health and Family Planning Young and Middle-aged talent Cultivation Project of Fujian Province, No. 2017-ZQN-16.

Correspondence to: Hong Shi, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Medical University Cancer Hospital, 420 Fuma Road, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endoshihong@hotmail.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-08

Abstract

With the development of digestive endoscopy, early esophageal carcinoma, esophageal leiomyoma, achalasia, and mediastinal lesions, which were previously treated by thoracoscopy or thoracotomy, may be treated by digestive endoscopy. Endoscopic submucosal dissection (ESD) can achieve *en bloc* resection of large gastrointestinal mucosal and submucosal lesions and has become the first-line treatment for early esophageal cancer and precancerous lesions without lymph node metastasis. Submucosal tunnel endoscopy has expanded endoscopic indications by establishing a submucosal tunnel, and it has been applied in esophageal lesions originating from the muscularis propria and even mediastinal tumors. An ideal submucosal fluid infusion may shorten dissection time during ESD or submucosal tunnel endoscopy. Selecting appropriate submucosal injection is one of the important factors for ESD success. Submucosal injections of sodium-2-mercaptoethanesulfonate can soften tissues and facilitate endoscopic submucosal dissection and is worthy of clinical promotion.

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

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Submucosal tunnel endoscopy; MESNA; Chemically assisted tissue dissection; Submucosal injection

Huang H, Cai XM, Cheng Ye-XZ, Lan YZ, Zhang JX, Wu QM, Chen SY, Shi H. Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1623-1627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1623>

摘要

随着消化内镜技术的飞速发展, 食管早期癌及癌前病变、平滑肌瘤、贲门失弛缓症、甚至纵隔病变等既往需要开胸手术治疗的病变可以经内镜治疗达到根治。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)旨在整块切除消化道黏膜及黏膜下层病变, 现已成为无淋巴结转移的食管早期癌及癌前病变的首选治疗方法。而隧道内镜技术则通过建立黏膜下隧道, 更将消化内镜治疗范畴从黏膜、黏膜下层拓展到固有肌层乃至纵隔。无论ESD抑或隧道内镜, 黏膜下剥离不可或缺, 理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。黏液溶解剂硫酸化合物美司钠黏膜下注射用以快速溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 以利内镜黏膜下剥离, 未来有望在内镜临床推广。

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

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 隧道内镜; 美司钠; 化学辅助组织分离; 黏膜下注射

核心提要: 无论内镜黏膜下剥离术抑或内镜黏膜下隧道解剖, 黏膜下剥离不可或缺, 理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。美司钠黏膜下注射用以溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 以利内镜黏膜下剥离, 未来有望在内镜临床推广。

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏. 美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1623-1627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1623>

0 引言

消化内镜技术的飞速发展, 使食管早期癌及癌前病变^[1]、平滑肌瘤、贲门失弛缓症、甚至纵隔病变等得以在内镜下获得根治, 从而避免开胸/胸腔镜手术。其中, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[2]因能整块切除(*en bloc* resection)消化道黏膜及黏膜下层病变, 现已为早期食管癌及癌前病变的一线治疗。而隧道内镜技术(submucosal tunnel endoscopy)^[3]通过建立黏膜下隧道, 更将消化内镜适应症从黏膜、黏膜下层拓展到固有肌层乃至纵隔。

无论ESD抑或隧道内镜技术, 黏膜下剥离步骤必不可少, 直接影响术时长短。理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。临床常用注射液包括生理盐水、高渗盐水、葡萄糖、甘油果糖、透明质酸、纤维蛋白原等各有优劣^[4,5]。而美司钠(sodium-2-mercaptoethanesulfonate, 2-巯基乙酸钠)^[6]破坏不同组织层间的二硫键以促进组织分离, 局部应用可以促进健康组织与病变组织之间粘连松解, 减轻钝性分离损伤, 在五官科、耳鼻喉科、整形外科、妇产科等手术已被证实安全有效^[7]。作为ESD/隧道内镜化学辅助组织分离剂, 美司钠黏膜下注射用以溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 相关研究自2008年起陆续见诸报道。

1 ESD及隧道内镜概述

1.1 相关定义

1.1.1 食管黏膜病变: 早期食管癌(early esophageal cancer)是指病变局限于黏膜及黏膜下层, 不伴淋巴结转移。回顾性研究显示ESD治疗T1a/T1b早期食管鳞癌与食管切除手术在总生存、及复发转移并无差异^[8]。

1.1.2 食管固有肌层病变: 包括贲门失弛缓症, 采用经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗^[9]。固有肌层来源肿瘤, 采用黏膜下隧道法内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗。纵隔病变包括肿大淋巴结、良性肿瘤等。

1.2 主要步骤 (1)ESD主要步骤包括标记、病变局部黏膜下注射、环形切开、黏膜下剥离、溃疡面处理、术后处理及随访等^[4]。由于胃肠道黏膜层生发于内胚层, 而固有肌层生发于中胚层, 两者之间以疏松结缔组织相连构成黏膜下层, 在病变区域黏膜下层注射液抬举病变, 黏膜层、黏膜下层和固有肌层分离, 使组织间的电阻增大, 高频电凝效果仅能作用于黏膜下层, 从而避免伤及肌层及以下的组织, 降低出血、穿孔风险。ESD技术难在黏膜下剥离, 即断开连接黏膜层与固有肌层的黏膜下层同时, 避免误伤血管与肌层。注入黏膜下药物如有化学剥离效果作用, 可望降低电刀通电频次, 加快剥离进程^[10]。(2)隧道内镜主要步骤: ①黏膜切开, 建立黏膜下隧道; ②治疗病变: 包括肌层切开、瘤体挖除、淋巴结活检等; ③封闭隧道。

1.3 几种黏膜下注射液的对比 黏膜下注射液可以抬举病变, 形成保护性水垫, 减少手术时的热损伤, 降低术中及术后出血、穿孔等并发症。理想的黏膜下注射液应当具备以下特点: (1)维持长时间的黏膜下隆起; (2)提供厚的黏膜下水垫; (3)避免损伤组织标本, 利于准确病理评估; (4)利于完整切除; (5)利于术后创面愈合; (6)安全无毒, 经济易得^[11]。研究者进行大量的实验以寻找合适的黏膜

下注射液, 目前在实验动物及人类中涉及到的黏膜下注射液有生理盐水^[12]、高渗盐水^[13]、透明质酸^[14](hyaluronic acid, HA)、甘油果糖^[15]、葡萄糖^[16]、羟丙基甲基纤维素^[17](hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、纤维蛋白原^[18]、自体血^[19]、壳聚糖水凝胶^[20]、可降解共聚物热凝胶、海藻酸钠^[21]、羧甲基纤维素^[22]、美司钠^[23,24]等, 同时可以选择性的在上述注射液中加入肾上腺素减少出血、靛胭脂染色标记区分黏膜下层与固有肌层。基于现阶段的研究成果, 上述黏膜下注射液都具有各自的缺陷, 生理盐水维持时间较短, 高渗溶液(50%葡萄糖、高渗盐水、甘油果糖)存在破坏标本的可能, 透明质酸价格昂贵且可能诱导产生肿瘤生长因子, 纤维蛋白原的获取存在疾病传播风险, HPMC粘稠度较高容易阻塞一次性注射针, 自体血影响手术视野、容易自凝、不利于染色剂应用, 海藻酸钠原料稀有价格昂贵, 壳聚糖水凝胶使用前配置不易。大量的研究未能发现一种完全理想的黏膜下注射液, 提示术者需要根据患者病变具体情况如大小、位置、形态、浸润深度、全身情况等选择合适的黏膜下注射液。

2 美司钠应用进展

2.1 美司钠用法概述 美司钠(2-巯基乙磺酸钠)具有巯基(SH), 可与化疗药物环磷酰胺或异环磷酰胺的毒性产物丙烯酸相结合, 形成无毒产物, 临床最早作为一种细胞保护剂使用, 防止高剂量异环磷酰胺或环磷酰胺进行肿瘤化疗引起的出血性膀胱炎等泌尿系统上皮毒性^[25]。在动物实验中, 美司钠能减轻肝、肾、小肠的等器官缺血再灌注后的氧化应激损伤^[26]。并因其能破坏粘液多肽链的二硫键, 又以化痰药及粘液溶解药用于治疗慢性支气管炎、支气管扩张、慢性咽喉炎、慢性阻塞性肺炎等疾病^[27]。

外科/内镜手术中, 层次暴露、病变剥离至关重要。分离包括机械钝性分离与高频电刀锐性分离, 操作失误可能导致出血、穿孔等并发症。研究发现病灶粘连/纤维化区域富含二硫键, 如先用药破坏二硫键连接, 即可降低分离难度。基于上述原因, 人们积极寻找化学药物来辅助组织分离。Kalciglu和其团队发现美司钠作为一种安全有效的化学辅助组织分离剂, 在外科手术及内镜操作中展现出了优越性^[28]。

2.2 美司钠作为黏液溶解剂在各种外科手术中的应用 在应用于人体前, 大量动物实验证明了化学辅助组织分离剂美司钠的安全性。Vincenti等人^[29]证明美司钠对几内亚猪耳蜗神经无毒性, Denaro等人^[30]证明了在羊跟腱中美司钠具有分离纤维的作用, 无局部和系统毒性, Ajmal等人^[31]在兔的胸部植入物上证明了美司钠化学分

离纤维黏粘的作用, Sumiyama等^[32]在猪的食管ESD手术中证明了黏膜下注射美司钠较羟丙基甲基纤维素显著降低手术难度。现在, 美司钠作为术中化学辅助组织分离剂已经广泛应用于临床, 例如胆脂瘤术、中耳整复术、黏粘性中耳炎、鼻中隔偏曲等耳鼻喉科^[33]相关疾病治疗, 经腹子宫肌瘤切除术、子宫内膜异位囊肿摘除术^[34]等妇产科相关疾病治疗, 腰椎间盘突出核摘除术^[35]、脊柱修复术^[36]、颈椎减压术^[37]、Dupuytren's病^[38]等矫形外科相关疾病治疗。在这些手术中局部应用美司钠都能缩短手术时间、减少术中出血、降低手术难度、减少术后并发症, 并且局部应用美司钠对人体安全无毒。基于以上研究及临床应用, 在用于固有肌层更薄的食管早癌ESD治疗中美司钠^[10]有广阔前景。

2.3 美司钠在ESD、隧道内镜中的应用 2008年Sumiyama等^[32]首次报道美司钠黏膜下注射应用于猪胃ESD手术, 并把这种手术定义为化学辅助内镜下机械性黏膜剥离术(chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection, CAEMSD)。以HPML黏膜下注射液作为对照, 美司钠在小于2 cm大小病灶的剥离中, 可以缩短手术时间, 并能做到不使用高频电刀。美司钠在后续的黏膜下剥离过程中, 通过降低组织抵抗以利于气囊进入黏膜下层完成剥离。研究者发现病灶完整切除率及病理评估中, 美司钠没有优越性, 但是术者主观评分系统显示美司钠显著降低气囊机械黏膜下剥离过程的手术难度。研究者发现由于当时气囊体积较小, 在大面积病灶的黏膜下剥离中需要反复操作才能达到完全剥离, 因此研究者推测在将来更大气囊的研发或者先进器械的发展, 在大病灶特别是黏膜下浸润黏粘较重的病灶, 手术中适用美司钠可以显著降低了病灶黏膜下剥离的难度、操作时间。2010年该团队首次将美司钠应用于临床, 成功开展20例美司钠辅助早期胃癌及腺瘤ESD手术^[10], 并将该术式定义为化学辅助内镜黏膜下剥离术(chemically assisted endoscopic submucosal dissection, CA-ESD)。具体步骤如下: (1)病灶标记; (2)透明质酸黏膜下注射, IT刀环周切开黏膜; (3)改100 mg/100 mL美司钠黏膜下注射, 即可内镜头端透明帽钻入黏膜下空间进行机械分离。该研究中美司钠用量在4-12 mL, 远低于肿瘤外科手术用量, 术中术后未见不良反应。术后观察创面愈合良好, 术后标本评估未受任何影响。2011年von Renteln等^[39]报告了美司钠在猪胃ESD的研究结果, 他们发现与生理盐水相比, 美司钠可以减少术中出血, 而在其他指标没有优越性。2014年Kazuki等^[10]报告了将美司钠用于人胃早癌ESD治疗, 研究者发现同生理盐水相比, 虽然两组间黏膜下剥离时间没有显著差异, 但是美司钠组黏膜下剥离时间较短(<30 min)的例数明显多于对照组, 并且

通过多因素分析发现美司钠可以通过降低黏膜下剥离操作难度而使得ESD更顺利进行. 2015年Kazuki团队报告了将美司钠用于食管早癌ESD治疗^[23]. 研究者对比普通ESD组与美司钠ESD组的电刀使用时间、整块切除率、完整切除率、穿孔、出血、创面愈合时间、黏膜下分离时间等指标, 发现应用美司钠可以显著减少传统ESD的黏膜下剥离时间、电刀切开的使用时间, 而在其他指标上, 传统ESD比起美司钠ESD无优越性. 研究者发现使用美司钠可以避免ESD过程中最危险的步骤电分离黏膜下层, 电分离是导致固有肌层穿孔的高位操作. 而食管的固有肌层比胃薄的多, 在食管ESD中避免使用电分离操作更具有意义. 研究者总结美司钠可以降低食管ESD难度, 减少并发症, 更利于普通内镜医师操作学习. 2015年Kazuki等^[40]也报告了将美司钠用于贲门失迟缓症经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗的技术可行性. 研究者对猪进行了美司钠辅助POEM术(CA-POEM术), 在常规POEM和CA-POEM两组间对比手术成功率、术后并发症、操作时间等指标, 同时也比较了球囊钝性分离热刀分离两种分离技术的影响, 发现CA-POEM可以显著降低隧道成型时间以及手术难度, 而与普通POEM组相比, 成功率和并发症发生率无明显差异, 提示美司钠在POEM中存在应用前景.

3 问题与展望

食管管腔狭小; 固有肌层薄弱、术中剥离通电过多过久电流灼伤消化道肌层可致迟发性穿孔; 管壁易受心脏搏动、呼吸运动、气管脊柱血管压迫等影响导致走刀困难; 故食管ESD风险高于胃ESD. 同时食管近似直管状, 出刀方向平行于肌层, 尤其适合隧道内镜技术. 美司钠黏膜下注射用于困难食管ESD/隧道内镜手术, 如病变宽广、病变较长、黏膜下血管丰富、粘连严重病例, 可使内镜更易钻入黏膜下层, 从而加快操作进程, 降低出血穿孔风险.

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 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012
- 3 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会内镜医师分会, 北京医学会消化内镜学分会等. 消化内镜隧道技术专家共识(2017,北京). *中华消化内镜杂志* 2018; 35: 1-14
- 4 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15 [PMID: 26234303 DOI: 10.1111/den.12518]
- 5 周益峰, 顾伟刚, 陆磊, 张堤, 王俊翔, 刘文辉, 袁庆丰, 张筱凤,

许威. 消化道EMR/ESD术黏膜下注射材料的研究及应用进展. *中国处方药* 2017; 15: 16-18

- 6 Casale M, Di Martino A, Salvinelli F, Trombetta M, Denaro V. MESNA for chemically assisted tissue dissection. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 699-707 [PMID: 20433403 DOI: 10.1517/13543784.2010.485192]
- 7 Vincenti V, Magnan J, Saccardi MS, Zini C. Chemically assisted dissection by means of mesna in cholesteatoma surgery. *Otol Neurotol* 2014; 35: 1819-1824 [PMID: 25025536 DOI: 10.1097/MAO.0000000000000514]
- 8 Zhang Y, Ding H, Chen T, Zhang X, Chen WF, Li Q, Yao L, Korrapati P, Jin XJ, Zhang YX, Xu MD, Zhou PH. Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection vs Esophagectomy for T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Real-world Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29704682 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.038]
- 9 Yuan XL, Liu W, Ye LS, Yan P, Wang Y, Khan N, Hu B. Peroral endoscopic dual myotomy (dual POEM) for achalasia with severe esophageal dilatation. *Endoscopy* 2018; 50: E179-E180 [PMID: 29742777 DOI: 10.1055/a-0603-3099]
- 10 Sumiyama K, Toyozumi H, Ohya TR, Dobashi A, Hino S, Kobayashi M, Goda K, Imazu H, Kawakita Y, Kato T, Tajiri H. A double-blind, block-randomized, placebo-controlled trial to identify the chemical assistance effect of mesna submucosal injection for gastric endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 756-764 [PMID: 24238308 DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.027]
- 11 Jarwani BS, Motiani PD, Sachdev S. Study of various clinical and laboratory parameters among 178 patients affected by hooch tragedy in Ahmedabad, Gujarat (India): A single center experience. *J Emerg Trauma Shock* 2013; 6: 73-77 [PMID: 23723613 DOI: 10.4103/0974-2700.110745]
- 12 Yandrapu H, Desai M, Siddique S, Vennalaganti P, Vennalaganti S, Parasa S, Rai T, Kanakadandi V, Bansal A, Titi M, Repici A, Bechtold ML, Sharma P, Choudhary A. Normal saline solution versus other viscous solutions for submucosal injection during endoscopic mucosal resection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 693-699 [PMID: 27940101 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.003]
- 13 Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 933-942 [PMID: 16301040]
- 14 Hyun JJ, Chun HR, Chun HJ, Jeon YT, Baek CW, Yu SK, Kim YS, Lee HS, Um SH, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH. Comparison of the characteristics of submucosal injection solutions used in endoscopic mucosal resection. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 488-492 [PMID: 16635919]
- 15 Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Fu KI, Saito D. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 736-740 [PMID: 15855984]
- 16 Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, Gelas G, Paikos D, Karakousis K. A comparative study of 50% dextrose and normal saline solution on their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic resection of sessile rectosigmoid polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 692-698 [PMID: 18514651 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.063]
- 17 Feitoza AB, Gostout CJ, Burgart LJ, Burkert A, Herman LJ, Rajan E. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 41-47 [PMID: 12518129]
- 18 Lee SH, Park JH, Park DH, Chung IK, Kim HS, Park SH,

- Kim SJ, Cho HD. Clinical efficacy of EMR with submucosal injection of a fibrinogen mixture: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 691-696 [PMID: 17055858]
- 19 Shastri YM, Kriener S, Caspary WF, Schneider A. Autologous blood as a submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal therapies: results of an ex vivo study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1369-1375 [PMID: 17852858]
 - 20 Ishizuka T, Ishihara M, Aiko S, Nogami Y, Nakamura S, Kanatani Y, Kishimoto S, Hattori H, Horio T, Tanaka Y, Maehara T. Experimental evaluation of photocrosslinkable chitosan hydrogel as injection solution for endoscopic resection. *Endoscopy* 2009; 41: 25-28 [PMID: 19160155 DOI: 10.1055/s-0028-1103483]
 - 21 Kusano T, Etoh T, Akagi T, Ueda Y, Shiroshta H, Yasuda K, Satoh M, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S. Evaluation of 0.6% sodium alginate as a submucosal injection material in endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 638-645 [PMID: 24655031 DOI: 10.1111/den.12268]
 - 22 Lenz L, Di Sena V, Nakao FS, Andrade GP, Rohr MR, Ferrari AP Jr. Comparative results of gastric submucosal injection with hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose and normal saline solution in a porcine model. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 184-187 [PMID: 20721465]
 - 23 Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Kobayashi M, Ohya TR, Kato M, Toyozumi H, Kato T, Matsushima M, Tajiri H. A feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal mechanical dissection using mesna for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Surg Endosc* 2015; 29: 3373-3381 [PMID: 25515984 DOI: 10.1007/s00464-014-4031-7]
 - 24 Sumiyama K, Tajiri H, Gostout CJ, Kawamura M, Imazu H, Ohya TR, Ikeda K, Goda K, Saito S, Kato T. Chemically assisted submucosal injection facilitates endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42: 627-632 [PMID: 20552541 DOI: 10.1055/s-0029-1244223]
 - 25 Tacka KA, Dabrowiak JC, Goodisman J, Souid AK. Kinetic analysis of the reactions of 4-hydroperoxycyclophosphamide and acrolein with glutathione, mesna, and WR-1065. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 875-882 [PMID: 12124304]
 - 26 Ypsilantis P, Lambropoulou M, Tentis I, Kortsaris A, Papadopoulos N, Simopoulos C. Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2006; 134: 278-284 [PMID: 16500680]
 - 27 Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 15-35 [PMID: 11772318]
 - 28 Kalcioğlu MT, Cicek MT, Bayindir T, Ozdamar OI. Effectiveness of MESNA on the success of cholesteatoma surgery. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 357-361 [PMID: 24491375 DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.01.002]
 - 29 Vincenti V, Mondain M, Pasanisi E, Piazza F, Puel JL, Bacciu S, Quaranta N, Uziel A, Zini C. Cochlear effects of mesna application into the middle ear. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 425-432 [PMID: 10842611]
 - 30 Denaro V, Di Martino A, Longo UG, Costa V, Papalia R, Forriol F, Denaro L. Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery. *Eur Spine J* 2008; 17: 1752-1756 [PMID: 18839224 DOI: 10.1007/s00586-008-0802-y]
 - 31 Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1455-1461; discussion 1462-1463 [PMID: 14504532]
 - 32 Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA. Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 534-538 [PMID: 18294517 DOI: 10.1016/j.gie.2007.10.041]
 - 33 Schmiemann G, Kruschinski C. Complication rate of outpatient removal of ear wax: systematic review of the literature. *HNO* 2009; 57: 713-718 [PMID: 19557323 DOI: 10.1007/s00106-009-1898-z]
 - 34 Yeung PP Jr, Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 269-281 [PMID: 19423059 DOI: 10.1016/j.jmig.2009.02.007]
 - 35 Ozgen S, Naderi S, Ozek MM, Pamir MN. Findings and outcome of revision lumbar disc surgery. *J Spinal Disord* 1999; 12: 287-292 [PMID: 10451043]
 - 36 Liu S, Boutrand JP, Bittoun J, Tadie M. A collagen-based sealant to prevent in vivo reformation of epidural scar adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2002; 97: 69-74 [PMID: 12120654]
 - 37 Botwin KP, Sharma K, Saliba R, Patel BC. Ultrasound-guided trigger point injections in the cervicthoracic musculature: a new and unreported technique. *Pain Physician* 2008; 11: 885-889 [PMID: 19057634]
 - 38 Cordova A, Tripoli M, Corradino B, Napoli P, Moschella F. Dupuytren's contracture: an update of biomolecular aspects and therapeutic perspectives. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 557-562 [PMID: 16168532]
 - 39 von Renteln D, Dulai PS, Pohl H, Vassiliou MC, Rösch T, Rothstein RI. Endoscopic submucosal dissection with a flexible Maryland dissector: randomized comparison of mesna and saline solution for submucosal injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 906-911 [PMID: 21802674 DOI: 10.1016/j.gie.2011.05.030]
 - 40 Kawahara Y, Sumiyama K, Tajiri H. Chemically assisted peroral endoscopic myotomy with submucosal mesna injection in a porcine model. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24: 334-339 [PMID: 25921483 DOI: 10.3109/13645706.2015.1040419]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胰腺术后出血的临床预防及处理策略

王刚, 李宗倍

王刚, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

李宗倍, 北京市垂杨柳医院普外科 北京市 100022

王刚, 教授, 主要从事急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81770639; 哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金。

作者贡献分布: 李宗倍负责撰写文章初稿; 王刚负责文章校正修改。

通讯作者: 李宗倍, 主治医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 北京市垂杨柳医院普外科. 413243881@qq.com

收稿日期: 2018-05-09

修回日期: 2018-07-05

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-10-08

Clinical treatment strategy for post pancreatotomy hemorrhage

Gang Wang, Zong-Bei Li

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

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

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770639; Wei-Han Yu Scientific Foundation of Harbin Medical University.

Correspondence to: Zong-Bei Li, Attending Physician, Department of General Surgery, Beijing Chuiyangliu Hospital, 2 Chuanyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. 413243881@qq.com

Received: 2018-05-09

Revised: 2018-07-05

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-10-08

Abstract

Hemorrhage is the most serious complication after pancreatic surgery and is also the main cause of clinical death. With the progress of surgical methods and the rapid development of minimally invasive techniques, surgeons have more technical means to deal with postoperative hemorrhage. It is still inconsistent in terms of taking effective therapeutic measures according to different causes of bleeding. And this has long plagued every pancreatic surgeon. This article reviews the location, causes, preventive measures, and treatment of hemorrhage after pancreatotomy, in order to provide some guidance to clinicians.

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

Key Words: Post pancreatotomy hemorrhage; Sentinel bleed; Surgical operation; Interventional operation

Wang G, Li ZB. Clinical treatment strategy for post pancreatotomy hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1628-1634
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1628>

摘要

出血是胰腺外科术后最严重的并发症,也是导致患者临床死亡的主要原因。随着手术方式的进步及微创技术的快速发展,外科医师有了更多的应对术后出血的处理手段,但如何针对不同出血原因、部位采取合理有效的治疗措施,长期以来困扰着每位胰腺外科医生。本文就胰腺切除术后出血部位、原因、预防措施及治疗方案做一综述,以期对临床具有一定指导意义。

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

关键词: 胰腺切除术后出血; 前哨出血; 外科手术; 介入手术

核心提要: 胰腺外科手术式复杂多样, 术后并发症较多, 胰腺术后出血作为最凶险的并发症之一, 一直以来为外科医生所关注的重点和热点, 随着外科技术的改进和器械设备的不断发展, 如何采取合理有效的处理措施直接影响患者的预后, 本文就不同术式术后出血的处理措施做一综述, 以期对临床有一定指导意义。

王刚, 李宗倍. 胰腺术后出血的临床预防及处理策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1628–1634 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1628>

0 引言

随着外科技术的改进和器械设备的不断发展, 胰腺切除术后并发症的总体发生率明显下降, 然而术后出血依然是胰腺切除术后最严重的并发症之一. 胰腺切除术后出血原因多样, 出血患者的临床表现变化迅速, 若合并胰漏和(或)腹腔感染则使病情更为复杂, 病死率也大大提高, 如何根据不同出血原因采取合理有效的处理措施, 是每位胰腺外科医生所面临的巨大难题。

1 不同胰腺术式出血原因分析及预防措施

胰腺切除术后出血包括消化管内出血(腔内)和腹腔内出血(腔外), 临床表现为(1)术后腹腔引流管或胃管引流出血性液体; (2)呕血或黑便; (3)无明显原因的休克表现; (4)实验室检查血红蛋白水平进行性下降. 根据出血的严重程度分为轻度和重度出血. 同时, 将术后24 h作为早期和晚期出血的时间分界. 根据胰腺术后出血的时间及严重程度, 将其划分为A、B、C3级^[1].

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是治疗慢性胰腺炎以及胰头及壶腹部肿瘤的标准术式, 随着医疗技术的不断进步, PD手术死亡率已经低于5%, 但因其术式的复杂性, 术后并发症的发生率仍高达30%以上, 尤其是术后出血, 处理棘手, 一旦处理不当, 死亡率较高^[2]. PD术后早期出血多与术中不确切的操作有关, 包括术区血管结扎不彻底导致的腔外出血, 胃肠、胰肠、胆肠等吻合口缝扎不彻底或闭合器闭合不良所致的腔内出血等. 常见出血部位主要为: 胃十二指肠动脉、肠系膜上动脉分支、肠系膜上静脉属支、肝总动脉分支、胰腺断端、胰肠吻合口、胆囊床, 及裸露的腹膜后区域等. 术中严密熟练的操作、精细的吻合、彻底有效的止血可有效预防术后早期出血的发生. 近年来随着外科手术器械的不断发展, 大大缩短了PD手术时间

和术后并发症的发生, Povoski^[3]在PD术中游离血管及胰腺钩突时应用一次性切割闭合器(Endo-GIA)减少了术中出血量、缩短了手术时间, 进而降低了术后出血的发生率及病死率. 刘兴贵等^[4]在PD术中横断胃及行胃空肠吻合时运用一次性直线型切割吻合器(PROXIMATE), 术后无吻合口出血、狭窄或吻合口漏等并发症的发生, 亦无围手术期死亡者. 此外, 彭淑牖发明的“彭氏刀”一多功能外科解剖器不仅操作便捷, 而且功能众多可同时进行钝切、吸引、电切、电凝及剥离等, 利于术中的精细解剖及对胰腺断面进行确切电凝止血, 可有效地减少胰腺断面后再出血的发生, 进而大大降低术后出血的发生率^[5,6], 目前已广泛应用于临床. 晚期出血多伴有胰漏, 且胰漏是PD术后最常见的并发症, 其所致的血管侵蚀性破裂是PD术后晚期出血的主要原因. 胰漏发生后一定要重视通畅引流的重要性, 及时调整引流管位置, 必要时可经超声或内镜引导下重新置管引流.

此外, 患者全身状态及原发疾病的特点也和PD术后出血的发生密切相关. Balachandran等^[7]通过对行PD术患者的临床资料进行对比分析得出结论, 术前高胆红素血症是PD术后出血的独立危险因素. Srivastava等^[8]的一项关于PD术前经胆道引流减黄患者的前瞻性研究亦表明术前高胆红素血症是发生术后出血的独立危险因素, 术前行减黄可有效降低术后出血的发生. 近些年还发现腹腔脏器动脉假性动脉瘤形成伴破裂是PD术后晚期出血的重要原因之一. 因术中行淋巴结清扫时会对动脉管壁造成不同程度的损伤, 使这些动脉管壁变得脆弱, 在胰漏、胆漏等的腐蚀下, 即形成假性动脉瘤, 此时若在外力作用下易使薄弱的管壁发生破裂而导致腹腔内大出血^[9], 往往来势汹涌, 一旦处理不当, 死亡率较高. Choi等^[10]报道了22例PD术后晚期出血患者, 其中9例因内脏动脉假性动脉瘤形成并破裂出血所致. Yoon等^[11]也报道了类似研究结论, 16例PD术后晚期出血患者中8例为主要动脉假性动脉瘤形成并破裂所致. 故术中行淋巴结清扫也是PD术后晚期出血的主要原因. 关于PD术前减黄与否的争论由来已久, 目前仍未达到共识. Sewnath等^[12]研究表明PD术前减黄并未减少术后出血的发生. 相反, 因术前减黄本身即是把双刃剑, 在减黄的同时也给患者带来一些严重影响预后的并发症如胆道损伤、胆漏、支架滑脱等. Hodul等^[13]研究亦表明PD术前减黄治疗与术后出血的发生率和死亡率无明显相关性.

胰腺颈部肿瘤手术方式多样, 主要包括肿瘤局部剝除术、胰腺中段切除术、保留十二指肠的胰头颈部切除术等, 应在保证手术彻底性及安全性的前提下, 尽可能选择保留胰腺功能的术式. 术后早期出血多与手术操作相关, 术野不确切的止血、缝扎不牢固, 胰腺断面

渗血等。晚期出血亦与胰漏、腹腔感染等手术并发症有关。胰腺中段切除术, 因存在两个胰腺断面, 胰漏的发生率高于PD, 研究表明, 术中对近端胰腺断面主胰管确切结扎后再以4-0 or 5-0 poly线行双重交锁缝扎, 远端胰腺断面则行胰肠Roux-en-Y吻合, 并常规留置胰管内支架管外引流, 可减少术后胰漏的发生^[14]。另有文献^[15]报道于胰头残端留置经十二指肠入路的引流管也可降低术后胰漏的发生率。

胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP)是治疗胰腺体尾部肿瘤、囊肿及创伤的常规术式。DP术后早期出血原因常与手术操作有关。术中不确切的血管结扎、不恰当的电凝或超声刀止血、痉挛血管术后再开放, 吻合器使用不当等是术后早期出血的主要原因。术中对胃短血管的结扎要确切, 因其靠近脾门, 且深在、短而脆, 若结扎不彻底, 易造成术后早期出血。

晚期出血原因多与胰漏、腹腔感染等手术并发症相关。因胰体尾特殊的解剖学位置, 其深面为脾动、静脉, 远端与脾门紧密相连, 胰腺与脾动、静脉之间存在较多交通血管, 故长期以来切除胰体尾病变时常同时切除脾脏以求稳妥。然而, 自从脾切除术后凶险感染(overwhelming post splenectomy infection, OPSI)发现以来, 随着脾脏的外科基础与临床研究的不断深入, 脾脏的功能尤其是其抗感染与抗肿瘤功能已被证实。目前, 保留脾脏的胰体尾切除术(spleen-preserving distal pancreatectomy, SPDP), 尤其是Kimura法即保留脾脏和脾脏血管的胰体尾切除术, 作为SPDP的首选方法越来越多的被外科医生所接受^[16-18]。若胰腺残端处理不当, 一旦发生胰漏, 溢出的胰液会腐蚀裸露的重要血管如脾静脉、肠系膜上静脉等, 引发致命性腹腔大出血。术中对于胰腺残端应确切止血, 务必明确主胰管位置并予以缝扎, 再将残留胰腺断面U字交锁缝合, 以减少胰漏的发生, 进而降低术后出血的风险。术中应以网膜组织覆盖于术野骨骼化的脾静脉、肠系膜上静脉等重要血管表面, 于胰腺残端处常规留置腹腔引流管, 以便术后及时观察腹腔引流液颜色性状等及测定引流液淀粉酶含量, 一旦诊断胰漏立即给予持续负压冲洗。此外, DP术前行十二指肠乳头肌切开并放置胰管支架可预防术后胰漏发生。Rieder等^[19]回顾性分析发现, 术前行乳头肌切开及胰管支架植入的患者术后均未发生胰漏, 而术前未行相应处理的胰漏发生率显著增高。

胰腺外伤在腹部外伤中发生率相对较低(1%-2%)^[20], 常伴多发伤和腹部多脏器损伤, 致使病情复杂, 诊断困难, 多经开腹术中探查证实; 同时因胰腺解剖位置深在, 周围毗邻较多重要脏器及血管, 处理困难, 术后并发症发生率高。

根据1990年美国创伤外科协会(American Associ-

ation for the Surgery of Trauma, AAST)的分级标准^[21,22], 共分为五级损伤即I级损伤为胰腺较小挫伤或浅表裂伤, II级为较大的损伤或较深的裂伤, I、II级均无主胰管损伤, III级为胰体尾部横断伤或裂伤伴主胰管损伤, IV级为胰头颈、钩突部横断伤或累及壶腹部的裂伤, V级为胰头毁损伤。若胰腺为多发性损伤, 则应提高1个损伤级别。手术方式主要取决于胰腺损伤的部位及程度, 其中主胰管损伤是胰腺外伤后出现并发症的主要原因, 亦是诊断和治疗的关键所在。多数学者认为, 除了贯通伤或主胰管损伤、胰腺假性囊肿继发感染等需手术或引流外, 其他大多数情况可行保守对症治疗。因胰腺损伤术前易漏诊、误诊, 多数未能早期发现而在胰腺损伤数天后出现并发症再次手术时发现, 此时, 因胰液漏出、胰酶激活致使周围脏器组织产生严重炎症反应, 此时腹腔粘连明显, 已无法准确辨认出血部位并采取有效处理措施, 只能于炎症明显处暂行引流治疗, 大大增加了术后出血的风险。

胰腺损伤术后早期应用生长抑素可减少胰液的分泌, 进而降低术后胰漏、出血等的发生。此外, 充分引流至关重要, 是防治胰腺损伤术后并发症的关键措施之一。有学者建议胰周的引流管虽无液体引出也至少应保留10 d以上, 若其内淀粉酶含量较高, 则拔管时间应更长。

早期准确诊断、合理选择手术方式, 防治胰漏等并发症的发生可降低胰腺损伤后出血等并发症的发生, 进而提高治愈率。

虽然大多数急性胰腺炎是自限性疾病, 但是, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)因其起病急、进展快、并发症多, 病死率高等特点, 一直是危及患者生命的危重病症之一。关于SAP的外科干预时机主要为出现以胰腺及胰周脂肪坏死、继发感染为主要临床表现时, 外科干预方式即引流和清创。SAP术后腔外出血主要为胰酶消化所致组织坏死及继发的腹腔感染侵蚀血管, 此时患者往往病情危重, 病死率较高, 且一旦有出血情况发生又易多次反复出血。治疗原则应及时明确出血原因, 对于可疑的血管破裂出血时, 应在直视下寻找出血点并缝扎, 但SAP时局部炎性渗出及粘连较重、胰周血管丰富而解剖复杂, 尤其出血迅速、出血量大时不易找到明确的出血部位, 此时, 应果断行介入治疗。对于胰床、腹膜后广泛的渗血, 如腹部切口敞开的, 可于直视下局部应用凝血酶等止血药及纱条填塞压迫, 效果确切; 若切口已愈合可经引流口填塞压迫止血, 往往效果确切^[23]。

2 胰腺切除术后出血的治疗方案

胰腺切除术后出血治疗需积极补充血容量抗休克和处

理原发病, 两者需同时进行. 轻度早期出血可考虑保守治疗, 同时密切观察患者临床症状及生命体征变化, 血流动力学不稳定时应果断采取手术探查止血. 对于重度早期腔外出血, 建议采取手术等侵入性治疗. 腔内出血, 可根据技术条件选择行血管介入或内镜治疗, 必要时也应果断行手术探查. 晚期出血多表现为中重度出血, 首选血管介入检查治疗, 若有假性动脉瘤破裂, 活动性动脉出血等可立即栓塞治疗. 除外上述情况后可选择内镜检查等方法进一步明确出血部位和原因. 由腹腔内感染、吻合口漏腐蚀血管等造成的出血, 除要采取血管介入等手段, 还应积极处理胰漏或腹腔感染, 常需穿刺引流或手术探查.

2.1 一般治疗措施 对于术后出血患者应保持呼吸道通畅, 尽早建立并保证静脉输液通道通畅, 同时严密监测生命体征变化, 监测腹腔引流管、胃肠引流管引流液的量和性状, 动态监测血常规、血气结果, 当血流动力学不稳定时, 应转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)进一步治疗, 每隔半到一小时复查血常规, 评估出血速度、出血量, 并根据上述观察指标指导补液、输血治疗. 特别强调的是应重视前哨出血, 即发生在晚期大出血前的仅有间断腹腔引流管或胃管的出血、黑粪或少量呕血、再次出血时间超过12 h及血红蛋白下降 $<15\text{ g/L}$. 尤其对于合并严重胰漏或腹腔感染的患者, 更要重视前哨出血的出现, 应积极采取针对性治疗, 保持通畅引流, 甚至行内镜或数字减影血管造影检查, 以排除内脏动脉假性动脉瘤可能^[24].

2.2 输血 输血为对症治疗, 其目的在于补充血容量, 维持血流动力学稳定, 改善组织及器官灌注. 一般抗休克治疗时可先予平衡盐溶液、葡萄糖盐水、胶体扩容治疗, 当急性大量出血致低血容量休克、或存在持续活动性出血, 估计失血量超过自身血容量的30%时, 可选择输注全血, 也可根据临床情况选择成分输血.

3 药物治疗

3.1 质子泵抑制剂 胰腺切除术创伤大, 术后可并发腹腔感染、胰漏等, 加之消化道重建术后胆汁、胰液反流, 致胃黏膜屏障损害, 特别是Child式重建消化道方式往往抗酸力较差的中段空肠与胃进行吻合, 易致空肠黏膜发生糜烂、溃疡而诱发出血, 此外, 晚期腔内出血也与应激性溃疡相关. 随着抑酸类药物尤其是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPIs)在临床中的应用, 危重患者应激性溃疡出血发生率显著降低^[25]. PPIs作用于胃壁细胞分泌胃酸的关键酶 $\text{H}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATP}$ 酶从而抑制胃酸的分泌, 其抑酸效果显著且作用持久, 明显优于 H_2 受体拮抗剂类药物. 1997年, Khuroo等^[26]首次报道了PPIs在急

性消化道糜烂溃疡出血患者中的应用, 结果显示PPIs可明显改善再出血及二次手术的发生. Yung等^[27]通过随机对照双盲研究, 也得出相似结论PPIs可明显减少输血量及缩短住院时间.

3.2 止血药物 壶腹周围肿瘤因致胆总管不可逆梗阻、胆汁排出不畅, 可致患者长期处于高胆红素血症状态, 严重影响其凝血功能; 胰体尾部肿瘤一般很少出现梗阻性黄疸, 除外癌细胞转移至肝门部淋巴结压迫胆道. 对于术前存在凝血功能障碍或黄疸时间较长者, 可于术前静脉使用维生素K1、纤维蛋白原及其他止血药物等, 以期改善凝血状态, 减少术后早期断面渗血的发生. 值得强调的是再好的止血药物, 也离不开外科医生术中精细的操作, 术中应尽量减少对动脉管壁的损伤, 提高缝合技术, 才能最大程度地减少术后早期出血的发生.

4 胰漏的处理

“胰漏-感染-出血”为胰腺术后致死性三联征, 其中胰漏是导火线, 出血为结果, 胰漏与晚期出血密切相关^[28]. 早期发现胰漏及腹腔感染可显著降低术后晚期出血风险. 术中常规于胰腺断面留置腹腔引流管, 术后及时观察腹腔引流液颜色及性状, 同时抽检测定淀粉酶水平, 对术后胰漏准确地进行诊断及分级. 一旦确诊胰漏, 即予持续负压冲洗引流, 避免漏出胰液集聚于局部, 减少局部感染、腹腔脓肿和假性囊肿的发生. 此外, 需密切关注腹部体征变化, 对于引流液量少而腹部体征加重者, 应及时旋转引流管、调整引流管位置.

有研究表明, 在单纯结扎主胰管及单纯胰腺断端结扎术基础上加用纤维蛋白胶(生物胶)、网膜修补覆盖等方法对降低术后胰漏发生率起到一定作用, 其原因是同时封闭了胰腺二、三级分支胰管^[29,30].

晚期腔外出血多由于血管腐蚀, 主要与胰漏和胰空肠吻合口漏等并发症相关^[31-34]. 生长抑素是一种肽类激素, 可抑制胰腺的内外分泌功能、减少术后胰漏的发生, 也有抑制胃酸、胃蛋白酶分泌的作用, 从而间接减少术后出血的机率^[35]. Shan等^[36]通过随机对照实验表明生长抑素对术后出血的预防有一定的作用.

5 介入手术及内镜的应用

介入手术一般经股动脉穿刺置入鞘管, 插管至腹主动脉后依次超选进入腹腔干、肝动脉、脾动脉、肠系膜上动脉及各分支进行造影, 可观察有无造影剂外溢表现及假性动脉瘤形成. 因其具有高效、微创、可准确发现出血位置同时进行有效止血等优点, 已逐渐成为胰腺术后大出血的重要止血方法, 尤其对于不能耐受再次手术治疗的急性大出血患者. 介入止血方法主要包括栓塞及覆

膜支架置入。急诊应用内镜亦有助于早期查明出血原因, 估计再出血的发生, 并可以早期治疗。

5.1 血管内栓塞术 Mchida^[37]于1990年首次报道了对PD术后出血患者行血管栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)成功止血以来, 近年来TAE的止血效果逐渐被临床医生所肯定并越来越多的应用于PD术后止血的治疗中。具体操作为经血管造影确定出血动脉后, 应用导管介入技术将微型导管高选择性栓塞于出血血管的近段, 为防止血管侧枝及血液反流发生, 还需栓塞出血血管远段以达到止血目的, 栓塞后再行血管造影检查以确认是否充分闭塞。栓塞材料主要包括弹簧圈、小颗粒栓塞剂以及医用胶类等。Choi等^[10]和Yoon等^[11]均报道了对PD术后晚期出血患者应用TAE达到满意的止血效果。Ota等^[38]也报道了因假性动脉瘤破裂引起的PD术后出血患者经TAE成功止血, 从而避免了再次手术创伤。介入栓塞止血便于操作、对患者创伤应激小、利于术后恢复、住院时间短, 术后并发症发生率也较低, 目前已逐渐成为应对胰腺术后出血的重要手段之一^[39]。

5.2 覆膜支架置入术 胰腺术后腔内出血的原因之一为手术致门静脉狭窄, 继发门静脉高压, 为确保肝功能及预防静脉曲张破裂出血常行覆膜支架置入术。Sakai等^[1]报道了1例PD术后空肠静脉因门静脉高压所致曲张破裂出血的患者, 在原门静脉吻合口狭窄处行覆膜支架植入术, 术后患者恢复良好, 无再出血。Ota等^[40]也报道了类似病例, 同样经血管造影后提示为门静脉严重狭窄, 经覆膜支架植入术后恢复良好, 亦无再次便血发作。覆膜支架置入术, 适用于直径>6 mm的血管。其优点在于能够保留相应组织器官的正常血供, 缺点是不适用于迂曲走行的血管。对于PD术后肝外门脉高压引起的消化道出血患者, 与再次手术相比, 覆膜支架置入术有着便利和微创的优点^[41], 已逐渐被外科医生广泛接受。

5.3 内镜应用 胰腺术后晚期腔内出血与消化道重建术后消化液反流, 致胃黏膜屏障损害, 也和应激性溃疡密切相关。对于喷射状出血最为有效的止血方法为内镜下钛夹止血, 其次是氩等离子凝固术, 将探头对准出血灶或于其周边进行电凝止血; 亦可经内镜局部注射1:10000肾上腺素液或ZT胶进行止血。刘金钢等^[42]应用胆道镜、胃镜等内镜对PD术后吻合口出血患者进行止血治疗, 疗效满意, 均无并发症发生, 表明内镜是治疗胰腺术后腔内出血的有效、微创的方式。

6 外科手术

外科手术治疗适用于胰腺术后晚期出血, 血流动力学不稳定或经其他治疗失败的患者。手术的目的在于迅速确切止血, 并同时处理引起出血的腹腔其他并发症^[43-45]。

术中探查的关键在于快速找到出血点。腹腔出血点往往是大量凝血块聚集处或出血最多处, 充分清理后一般不难找到。有时患者血压很低, 进腹后出血已经停止, 需要充分输血输液, 提升血压后再观察创面或可疑出血点, 否则易于遗漏。单纯的出血点仅需缝扎即可, 若血管被腐蚀而高度水肿糜烂无法进行缝扎时, 可直接缝扎血管破口的远端和近端正常血管。

消化道出血部位多在肠道积血处上方, 如果输出襻积血明显应在输入襻、胃肠吻合口或胃腔寻找。输入襻或胃腔积血则在输入襻和胃腔附近寻找出血部位。可将胃腔打开, 清除血块清水冲洗干净后再观察出血是否来自输入襻或胃腔或胃肠吻合口。如果来自输入襻则重点检查胰肠吻合口, 打开胰肠吻合口前壁找到出血点, 予血管缝线缝扎止血, 再缝合吻合口。若术中难以找到出血部位, 可行术中胃镜检查, 逐一观察食道、胃腔、胰肠、胆肠以及输出襻肠管有无出血^[32,46,47]。

伴发胰漏、腹腔感染等并发症导致的术后出血患者再次手术时止血困难, 尤其对于较深部位的动脉出血、吻合口侧壁动脉出血及在腹腔炎症反应重时, 则更难以对出血部位进行确切止血。术式的选择应依据术中情况和患者全身状态综合评估, 常用的方法有胰管外引流, 桥接胰管内、外引流, 胰胃吻合, Roux-en-Y胰肠吻合(胆胰分流术)重建消化道及残胰切除。

7 多学科诊疗模式及转疗模式的建立

胰腺手术切除范围广、操作复杂, 术后出血常发病突然、病因复杂多样, 治疗措施亦涉及较多学科如消化内科、介入放射科, 重症医学科等, 若治疗不当严重威胁患者生命。专业的胰腺外科医生在查找病因、判断出血部位上经验更丰富, 应建立以专业的胰腺外科医生为主导的多学科诊疗模式, 发挥相关学科主观能动性, 制定最佳治疗方案, 为患者赢得宝贵的抢救时间。

胰腺术后出血无规律可循, 过早出院会增加出血患者的死亡风险, 但若强调安全性则必将延长此类患者的平均住院日, 不仅给患者及家属带来巨大的心理及经济负担, 同时也占用了大量医疗资源^[48,49]。建立胰腺术后患者恢复期的转疗模式即“专业胰腺中心→基层或社区医院→家庭治疗”迫在眉睫。随着物联网时代的快速发展, 通过微信等电子媒介设备, 绑定患者住院治疗信息, 可实时了解患者病情变化, 并可加强对出院患者的远程诊疗。

8 结论

胰腺术后出血病情凶险, 病死率高。治疗需要根据不同出血原因、部位, 结合术者自身经验及患者全身情况综

合评估, 选择恰当有效的治疗策略. 术前纠正、改善凝血功能, 术中确切的血管结扎、严密的止血、通畅有效的腹腔引流, 术后早期发现胰漏及腹腔感染等并发症并及时采取治疗措施, 可显著降低胰腺术后出血的风险.

9 参考文献

- Sakai M, Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Yagi Y, Okochi O, Ota T, Ito S. Transhepatic portal venous angioplasty with stenting for bleeding jejunal varices. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 749-752 [PMID: 15966197]
- Tien YW, Lee PH, Yang CY, Ho MC, Chiu YF. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 554-559 [PMID: 16183493 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.007]
- Povoski SP. Novel applications of Endo GIA linear staplers during pancreaticoduodenectomy and total pancreatectomy. *Am J Surg* 2001; 182: 77-80 [PMID: 11532422 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00650-X]
- 刘兴贵, 孙诚谊, 胡韵. 一次性直线型切割吻合器在胰十二指肠切除术中的应用. 贵阳医学院学报 2004; 29: 461-462 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2004.05.035]
- 彭淑牖, 刘颖斌, 李海军. 外科器械应用新进展——胰十二指肠切除术后出血的防治及PMOD的应用. 中国现代手术学杂志 2004; 8: 262-264 [DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2004.05.002]
- 倪克梁, 彭淑牖, 崔健. 胰十二指肠切除术并发症的预防. 肝胆胰外科杂志 2002; 14: 239-240
- Balachandran P, Sikora SS, Raghavendra Rao RV, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Haemorrhagic complications of pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2004; 74: 945-950 [PMID: 15550080 DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03212.x]
- Srivastava S, Sikora SS, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Outcome following pancreaticoduodenectomy in patients undergoing preoperative biliary drainage. *Dig Surg* 2001; 18: 381-387 [PMID: 11721113 DOI: 10.1159/000050178]
- Yoshida T, Ninomiya S, Matsumata T. Management of bleeding pseudoaneurysms after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 458 [PMID: 12686535 DOI: 10.1001/archsurg.138.4.458-a]
- Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 186-191 [PMID: 15275871 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005]
- Yoon YS, Kim SW, Her KH, Park YC, Ahn YJ, Jang JY, Park SJ, Suh KS, Han JK, Lee KU, Park YH. Management of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2208-2212 [PMID: 14696500]
- Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 726-734 [PMID: 11400966]
- Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003; 186: 420-425 [PMID: 14599600 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.07.005]
- 张和, 孙备, 白雪巍, 陈华, 李军, 谭宏涛, 姜洪池. 胰腺中段切除术29例临床分析. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 1045-1048
- Oida T, Mimatsu K, Kawasaki A, Kanou H, Kuboi Y, Kida K, Amano S. Transduodenal pancreatic juice drainage for preventing pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 177-182 [PMID: 21510310]
- 李乐, 孙备, 姜洪池. 保留脾脏胰腺远端切除术专家共识. 中国实用外科杂志 2014; 34: 6-9
- Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a cautionary note. *World J Surg* 2007; 31: 1530; author reply 1531 [PMID: 17487525 DOI: 10.1007/s00268-007-9055-x]
- Jain G, Chakravartty S, Patel AG. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 403-410 [PMID: 23458666 DOI: 10.1111/hpb.12003]
- Rieder B, Krampulz D, Adolf J, Pfeiffer A. Endoscopic pancreatic sphincterotomy and stenting for preoperative prophylaxis of pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 536-542 [PMID: 20598301 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.011]
- 申宏, 王功锦, 亢朝胜, 王振波, 栗劲松, 蔡吉亮, 邓祖龙. 胰腺损伤的外科治疗体会. 肝胆胰外科杂志 2009; 17: 295-296
- Debi U, Kaur R, Prasad KK, Sinha SK, Sinha A, Singh K. Pancreatic trauma: a concise review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9003-9011 [PMID: 24379625 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9003]
- Antonacci N, Di Saverio S, Ciaroni V, Biscardi A, Giugni A, Cancelleri F, Coniglio C, Cavallo P, Giorgini E, Baldoni F, Gordini G, Tugnoli G. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 195-201 [PMID: 20936305 DOI: 10.1007/s00534-010-0329-6]
- 冀亮, 孙备, 程春东, 白雪巍, 王刚, 孔瑞, 陈华, 姜洪池. 创伤递升式阶段治疗重症急性胰腺炎局部并发症的临床经验总结. 中华外科杂志 2016; 54: 839-843
- 姜脉涛, 宋增福, 姜洪池, 孙备, 白雪巍. 胰腺术后出血预防及诊治研究(附518例胰腺手术分析). 中国实用外科杂志 2015; 35: 316-321
- 董齐, 董明. 预防和治疗手术后应激性溃疡的现代策略. 中国实用外科杂志 2006; 26: 65-67
- Felder LR, Barkin JS. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 428-429 [PMID: 9609447 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)90003-1]
- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316 [PMID: 10922420 DOI: 10.1056/NEJM200008033430501]
- Tsirlis T, Vasiliades G, Koliopanos A, Kopanakis N, Katseli A, Tsipras H, Margaris H. Pancreatic leak related hemorrhage following pancreaticoduodenectomy. A case series. *JOP* 2009; 10: 492-495
- Zografos GN, Kopanakis N, Vasiliades G, Perysinakis H, Vaidakis D, Avlonitis S, Margaris I, Tsipras I. Pancreatic fistula following distal pancreatectomy: How to prevent. *Hell J Surg* 2012; 84: 335-339 [DOI: 10.1007/s13126-012-0055-4]
- Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Surgical management for the prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *J Hepato-Biliary-Pan* 2005; 12: 283-285 [DOI: 10.1007/s00534-005-0990-3]
- Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, Bausch D, Hopt UT, Keck T. Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 464-475 [PMID: 24448997 DOI: 10.1007/s11605-013-2437-5]
- Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007; 246: 269-280 [PMID: 17667506 DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db]
- Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide

- compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1062-1071 [PMID: 9412308 DOI: 10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00002]
- 34 Clarke DL, McKune A, Thomson SR. Octreotide lowers gastric mucosal blood flow in normal and portal hypertensive stomachs. *Surg Endosc* 2003; 17: 1570-1572 [PMID: 12874677 DOI: 10.1007/s00464-002-9274-z]
- 35 Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 42-52 [PMID: 11869701 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00829-7]
- 36 Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg* 2003; 27: 709-714 [PMID: 12732998 DOI: 10.1007/s00268-003-6693-5]
- 37 史佩东, 薛利军, 尹浩然. 胰腺损伤的诊断与手术治疗探讨(附34例报告). *肝胆胰外科杂志* 2008; 20: 397-399
- 38 Otah E, Cushin BJ, Rozenblit GN, Neff R, Otah KE, Cooperman AM. Visceral artery pseudoaneurysms following pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 55-59 [PMID: 11772216 DOI: 10.1001/archsurg.137.1.55]
- 39 Khalsa BS, Imagawa DK, Chen JI, Dermirjian AN, Yim DB, Findeiss LK. Evolution in the Treatment of Delayed Postpancreatectomy Hemorrhage: Surgery to Interventional Radiology. *Pancreas* 2015; 44: 953-958 [PMID: 25906453 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000347]
- 40 Ota S, Suzuki S, Mitsuoka H, Unno N, Inagawa S, Takehara Y, Sakaguchi T, Konno H, Nakamura S. Effect of a portal venous stent for gastrointestinal hemorrhage from jejunal varices caused by portal hypertension after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 88-92 [PMID: 15754107 DOI: 10.1007/s00534-004-0941-4]
- 41 Noshier JL, Chung J, Brevetti LS, Graham AM, Siegel RL. Visceral and renal artery aneurysms: a pictorial essay on endovascular therapy. *Radiographics* 2006; 26: 1687-1704; quiz 1687 [PMID: 17102044 DOI: 10.1148/rg.266055732]
- 42 刘金钢, 刘东峰, 余云. 胰十二指肠切除术后吻合口出血的内镜治疗. *中华消化内镜杂志* 2002; 19: 242-243
- 43 苗毅, 林士波, 高文涛. 胰十二指肠切除术后出血的治疗策略. *中华外科杂志* 2014; 52: 1668-1670
- 44 Darnis B, Lebeau R, Chopin-Laly X, Adham M. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): predictors and management from a prospective database. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 441-448 [PMID: 23435636 DOI: 10.1007/s00423-013-1047-8]
- 45 Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1055-1062 [PMID: 21267670 DOI: 10.1007/s11605-011-1427-8]
- 46 Herzog T, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W, Seemann M, Seelig MH. Treatment of acute delayed visceral hemorrhage after pancreatic surgery from hepatic arteries with covered stents. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 496-502 [DOI: 10.1007/s11605-010-1260-5]
- 47 Amini A, Christians KK, Evans DB. Postpancreatectomy Hemorrhage: Early and Late. *Gastrointest Sur* 2015; 271-280 [DOI: 10.1007/978-1-4939-2223-9_26]
- 48 孙备, 宋增福, 姜洪池. 快速康复在胰腺外科中应用的现状与争论. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 897-901
- 49 施晨晔, 许雪峰, 王单松, 靳大勇, 匡天涛, 楼文晖. 胰腺切除术后围手术期主要并发症卫生经济学分析. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 573-575

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。

miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 永康市第一人民医院监所门诊部 浙江省永康市 321300

周东辉, 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤外科 浙江省杭州市 310003

吕弢, 主治医师, 主要从事消化内科基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81272680.

作者贡献分布: 吕弢负责数据整理、分析及作图; 研究所用器材从周东辉处提供; 文章实验实施有胡静实施; 审核有俞兴旺负责审核与验收; 文章成稿有吕弢与胡静共同完成写作和文献添加与查询等工作.

通讯作者: 吕弢, 主治医师, 321300, 浙江省永康市浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院监所门诊部. wangbinly8@126.com
电话: 0579-87575678

收稿日期: 2018-08-01
修回日期: 2018-08-29
接受日期: 2018-09-06
在线出版日期: 2018-10-08

Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Dong-Hui Zhou

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Dong-Hui Zhou, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272680.

Correspondence to: Lv Tao, Attending Physician, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, 599 Jinshan Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. wangbinly8@126.com

Received: 2018-08-01

Revised: 2018-08-29

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of targeted regulation of ATP-binding transporter G family member 2 (ABCG2) signaling pathway by miR-144-3p on the invasion and migration of gastric cancer (GC) cells HGC-27, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

The expression of miR-144-3p and ABCG2 in human GC cell line HGC-27 and human gastric mucosal epithelial cell line GES-1 was detected by qRT-PCR. The target gene prediction software was used to predict whether miR-144-3p binds to ABCG2, and the binding site was used to detect whether miR-144-3p targets ABCG2 by dual luciferase reporter gene assay. The expression of miR-144-3p and ABCG2 was detected by qRT-PCR after transfection of miR-144-3p mimic or miR-144-3p inhibitor into GC cells. The expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in GC cells transfected with ABCG2 siRNA was detected by gelatin zymography assay. Transwell invasion and migration assays were employed to detect the effect of miR-144-3p mimic, miR-144-3p inhibitor, and ABCG2 siRNA on the invasion and migration of GC cells.

RESULTS

Compared with GES-1 cells, the expression of miR-144-3p in HGC-27 cells was significantly decreased and the expression of ABCG2 was significantly increased ($P < 0.05$). The target gene prediction software predicted the

binding site of miR-144-3p in the ABCG2 3'UTR, and the dual luciferase reporter gene experiment confirmed the targeted binding relationship of miR-144-3p and ABCG2. Compared with the control group, the expression of miR-144-3p was significantly increased, the expression of ABCG2 was significantly decreased, and the cell invasion and migration ability were significantly decreased in the miR-144-3p mimic transfected group ($P < 0.05$), while transfection with miR-144-3p inhibitor showed the opposite effect. Gelatin zymography assay showed that ABCG2 siRNA transfection significantly inhibited the activity of MMP-2 and MMP-9 proteins in GC cells and suppressed the invasion and migration of GC cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-144-3p can inhibit the invasion and migration of GC cells possibly via mechanisms related to targeted regulation of the ABCG2-MMP-2/9 signaling pathway.

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

Key Words: MiR-144-3p; ATP-binding transporter G family member 2; Gastric cancer cells; Matrix metalloproteinases; Invasion and migration

Lv T, Yu XW, Hu J, Zhou DH. Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

摘要

目的

研究miR-144-3p靶向调控ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)对胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力的影响,并对其进行作用机制进行初步探讨。

方法

通过qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞株和人胃黏膜上皮GES-1细胞株中miR-144-3p和ABCG2的表达情况;通过靶基因预测软件预测miR-144-3p和ABCG2靶向结合位点,通过双荧光素酶报告基因实验检测二者靶向结合关系;通过qRT-PCR检测miR-144-3p mimic或miR-144-3p inhibitor转染GC细胞后miR-144-3p及ABCG2的表达水平;通过明胶酶谱实验检测对转染ABCG2 siRNA的GC细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响;通过Transwell侵袭和迁移实验检测转染miR-144-3p mimic、miR-144-3p inhibitor、ABCG2 siRNA对GC细胞侵袭和迁移能力的影响。

结果

与正常细胞组人胃黏膜上皮GES-1细胞株相比, GC细胞组人GCHGC-27细胞株中miR-144-3p的表达量明显降低, ABCG2的表达水平明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 靶基因预测miR-144-3p和ABCG2 3'UTR存在结合位点, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR-144-3p和ABCG2靶向结合关系; 与对照组相比, 转染miR-144-3p mimic组GC细胞中miR-144-3p的表达明显升高, ABCG2的表达明显降低, 细胞侵袭和迁移能力显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 转染miR-144-3p inhibitor则表现出相反的作用; 明胶酶谱实验检测结果表明ABCG2 siRNA转染可显著抑制GC细胞中MMP-2和MMP-9蛋白活性, 抑制GC细胞侵袭和迁移能力, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论

MiR-144-3p能够抑制GC细胞侵袭和迁移能力, 其作用机制与靶向调控ABCG2-MMP-2/9信号通路有关。

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

关键词: miR-144-3p; ATP结合转运蛋白G家族成员2; 胃癌细胞; 基质金属蛋白酶; 侵袭和迁移

核心提要: 本实验首次证实了ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)是miR-144-3p的靶基因, 且发现miR-144-3p能够抑制人胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力, 其作用机制与miR-144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达, 介导基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9蛋白活性有关。本研究以期对GC临床治疗及预后提供新的作用靶点。

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉. miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化道恶性肿瘤之一, 近年来其发病率虽有减缓但其死亡率却一直居高不下^[1]. 目前临床上治疗GC的主要手段有外科手术, 辅以放疗和化疗, 对于早期GC这种综合治疗的方式能够达到较好的治疗效果, 但对晚期GC的治疗效果不佳, 且预后较差. 癌转移是导致预后及疗效差的主要原因, 目前对转移的分子机制的研究尚不十分明确^[2]. 因此, 深入探究癌转移的机制有利于为GC治疗和预后提供新的治疗靶点和治疗方向. miRNA是一类长度约为16-29 nt

的非编码RNA, 可参与机体包括增殖、分化、发育、凋亡及肿瘤的发生等多种生物学过程^[3,4]。目前研究认为, miRNA可与mRNA的3'UTR靶向结合, 通过抑制靶mRNA的翻译或降解靶mRNA, 实现对靶基因的调控作用^[5]。有研究显示, miR-144-3p可通过靶向抑制跨膜蛋白16A基因的表达, 实现抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭^[6]。在胰腺癌组织及细胞中miR-144-3p呈低表达, 上调miR-144-3p的表达可显著抑制胰腺癌细胞侵袭和迁移的能力, 该过程与miR-144-3p靶向抑制E26转录因子-1(E26 transformation specific-1, ETS1)的表达密切相关^[7]。miR-144-3p作为肾细胞癌的抑癌基因, 通过靶向MAP3K8信号通路抑制其侵袭和转移^[8]。以上研究表明, miR-144-3p在肿瘤转移中发挥重要作用, 但miR-144-3p在GC转移过程中是否发挥同样的作用目前尚无相关报道。ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)属于ATP结合盒式转运蛋白超家族成员之一, 在食管癌、肠癌、GC等消化道系统肿瘤的预后相关^[9-11]。Wang等^[12]人研究显示胃泌素调节ABCG2通过激活NF- κ B信号通路促进胰腺癌细胞的迁移、侵袭。通过在线数据库预测miR-144-3p与ABCG2存在靶向结合位点, 因此本实验探讨miR-144-3p是否通过靶向ABCG2信号通路对GC细胞侵袭和迁移能力产生影响, 并对其作用的分子机制进行研究, 以期对GC临床治疗及预后提供一定的实验和理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞HGC-27、人胃黏膜上皮细胞GES-1购于中南大学湘雅医学院细胞生物学研究所; RPMI-1640培养基、DMEM培养基购于美国Hyclone公司; 胰蛋白酶、胎牛血清购于杭州四季青生物材料有限公司; Lipofectamine 2000、Trizol试剂购于美国Invitrogen公司; 荧光定量试剂盒购于日本TaKaRa公司; miR-144-3p inhibitor、miR-144-3p mimic以及对照所用的无意义序列均购于广州锐博生物科技有限公司; SYBR Premix Ex Taq检测试剂盒购于大连宝生物工程有 限公司; 明胶酶谱检测试剂盒、双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司; Transwell小室(孔径8.0 μ m, 直径6.5 mm)购于美国Corning公司; Matrigel胶购于美国Sigma公司; ABCG2 siRNA及siRNA control购于上海吉玛制药技术有限公司; 实验所用引物均有上海生工生物工程有限公司合成; 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)/基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抗体购于美国Novus Biologicals公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人GC细胞HGC-27接种于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基的培养瓶中, 人胃黏膜上皮细胞GES-1接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基的培养瓶中, 分别置于37 $^{\circ}$ C含5%CO₂及100%湿度的细胞培养箱中培养, 依照各自细胞生长状态更换新鲜的培养基, 当细胞汇合度达80%时加入0.25%胰蛋白酶消化细胞进行传代。待细胞传至2-3代后可用于后续实验。

1.2.2 qRT-PCR法检测细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达水平: 采用Trizol法提取细胞中总RNA, 经紫外分光光度计检测提取RNA的浓度和纯度, 选取A260/A280值为2.01的RNA采用逆转录试剂盒合成cDNA, 将逆转录产物cDNA稀释后调整浓度成50 ng/ μ L, 以 β -actin为内参进行荧光定量PCR检测, PCR反应条件为: 94 $^{\circ}$ C 2 min, 94 $^{\circ}$ C 20 s, 60 $^{\circ}$ C 35 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 40个循环, 最后72 $^{\circ}$ C 10 min。反应结束后进行熔解曲线分析, 分析有无非特异性扩增。以相对定量 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算细胞中miR-144-3p和ABCG2相对表达水平。每组设置3个复孔, 每组实验进行3次重复取均值。

1.2.3 双荧光素酶报告基因实验: 使用在线数据库TargetScan进行预测分析, 发现ABCG2 3'-UTR上存在miR-144-3p靶向结合位点, 提示ABCG2可能是miR-144-3p靶基因。将ABCG2 3'-UTR克隆并连接到报告基因载体上, 同时将3'-UTR结合位点进行突变的序列连接到报告基因载体上。将处于对数生长期的HGC-27细胞以 2×10^4 个/孔接种于24孔板中, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中培养, 转染前3 h更换为无血清培养基, 将预测靶基因ABCG2的3'-UTR报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-WT miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-WT NC组, 将miR-144-3p与ABCG2的3'-UTR结合位点突变的报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-Wut miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-Wut NC组。转染48 h后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒测定各组萤火虫荧光素酶荧光强度及海肾荧光素酶荧光强度, 以二者的比值表示荧光素酶相对活性。

1.2.4 细胞转染和分组: 将生长状态良好的GCHGC-27细胞以 2×10^5 /孔的浓度接种于6孔板中, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中培养24 h, 当细胞汇合度达50%-60%时进行转染, 转染操作步骤严格按照Lipofectamine 2000说明书进行, 置于37 $^{\circ}$ C含5%CO₂及100%湿度的培养箱中培养, 转染后6 h用新鲜的含血清的完全培养基更换不含血清的培养基, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中继续培养。本实验分组, 将转染miR-144-3p inhibitors的细胞记为抑制剂组, 将转染miR-

144-3p mimic的细胞记为模拟物组, 将转染无意义序列的细胞记为对照组, 将转染ABCG2 siRNA的细胞记为siRNA组。

1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力: 转染48 h后各组细胞以0.25%的胰蛋白酶进行消化, PBS洗涤后用无血清培养基重悬细胞, 制成单细胞悬液, 将细胞调整为 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 。用无血清培养基稀释Matrigel胶, 加入到Transwell小室的上室, 置于37 °C培养箱中静置1 h, 制备Matrigel基质胶涂层。将制备好的单细胞悬液以 $5 \times 10^3/\text{孔}$ 铺于Transwell上层腔室, 下层腔室加入含20%胎牛血清的培养基, 置于37 °C培养箱中孵育24 h, 取出Transwell小室, 用棉签将上室细胞及碎片拭去, 得到的细胞以0.1%结晶紫染色, 用PBS洗涤后, 在倒置显微镜下观察Transwell小室滤膜下层腔室附着的细胞, 计数穿过膜的细胞个数, 统计细胞相对侵袭能力。Transwell上室滤膜不经Matrigel基质胶涂覆检测各组细胞迁移能力, 其余步骤与Transwell侵袭实验相同。

1.2.6 明胶酶谱检测MMP-2、MMP-9活性: 使用明胶酶谱检测试剂盒检测细胞培养上清液中基质金属酶MMP-2、MMP-9活性。收集转染48 h后各组细胞培养液上清, 将上清液与十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)上样缓冲液混合, 以10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳-0.1%明胶进行电泳, 条件为电压70 V, 时间2 h, 之后以2.5%的Triton X进行洗胶以除去SDS, 每次1.5 h, 洗胶2次。随后将胶置于分析液中过夜孵育。结束后以考马斯亮蓝进行染色, 时间为2 h, 之后在脱色液中脱色, 时间为0.5 h。以0.7%的乙酸进行脱色, 置于蓝色背景下明胶酶活性呈现出光亮区域。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件对实验数据进行统计分析, 以单因素方差分析比较多组差异, 以SNK-*q*检验比较组间差异, 每组数据代表3个生物学重复, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达 研究采用qRT-PCR技术分析了人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平, 结果如图1所示, 正常细胞组和GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平分别为 0.92 ± 0.08 、 0.48 ± 0.06 , ABCG2的相对表达水平 1.00 ± 0.06 、 2.85 ± 0.11 。GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平显著降低, ABCG2的相对表达水平显著升高, 与正常细胞组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 miR-144-3p与ABCG2靶向结合关系 使用在线数据

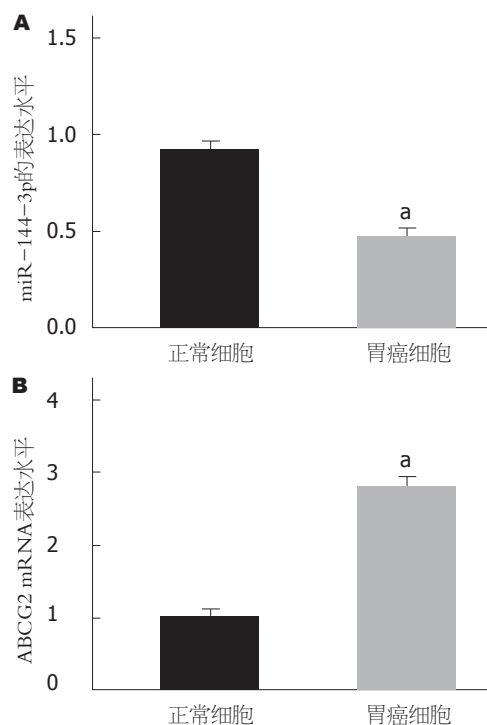


图1 qRT-PCR法检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平。A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中ABCG2 mRNA表达水平。* $P < 0.05$, 与正常细胞组相比。

库TargetScan进行预测分析, 得出ABCG2 3'UTR与miR-144-3p存在靶向结合位点, 如图2A所示。通过双荧光素酶报告基因实验验证了二者靶向结合的关系, 如图2B所示, 共转染48 h后, 检测到3'-UTR-WT miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性显著降低, 与3'-UTR-WT NC组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而3'-UTR-Wut miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性变化较小。以上实验结果提示, miR-144-3p能够通过与ABCG2 3'UTR上的靶向结合位点相结合, ABCG2是miR-144-3p的一个直接靶基因。

2.3 miR-144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达及基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响 通过转染miR-144-3p模拟物和抑制剂上调或下调GC细胞中miR-144-3p的表达, 结果如图3A所示, 转染miR-144-3p模拟物后模拟物组细胞中miR-144-3p的表达量显著升高, 转染miR-144-3p抑制剂后抑制剂组细胞中miR-144-3p的表达量显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示转染模拟物和抑制剂可上调或下调miR-144-3p的表达。上调或下调miR-144-3p的表达后检测对细胞中ABCG2表达水平的影响, 结果如图3B和C所示, 模拟物组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显降低, 抑制剂组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显升高,

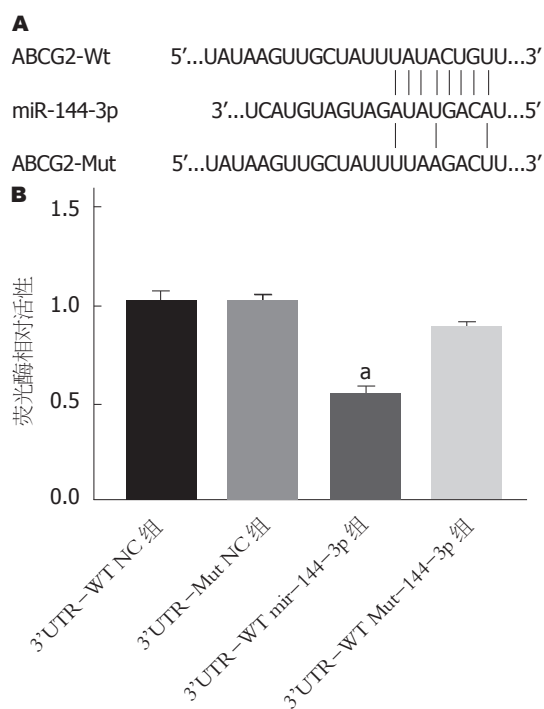
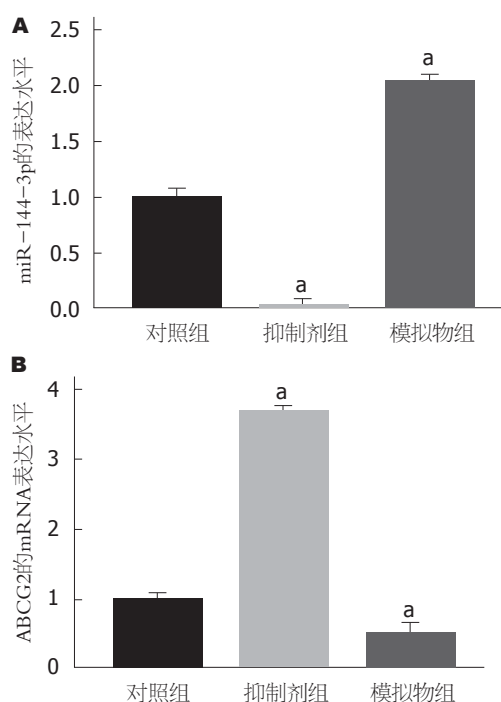


图2 生物信息学软件及双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向关系。A: TargetScan软件预测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合关系。* $P < 0.05$, 与3'UTR-WT NC组相比。



与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。miR-144-3p和ABCG2的表达水平呈负相关, 说明miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达。此外本实验通过明胶普实验检测了细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性,

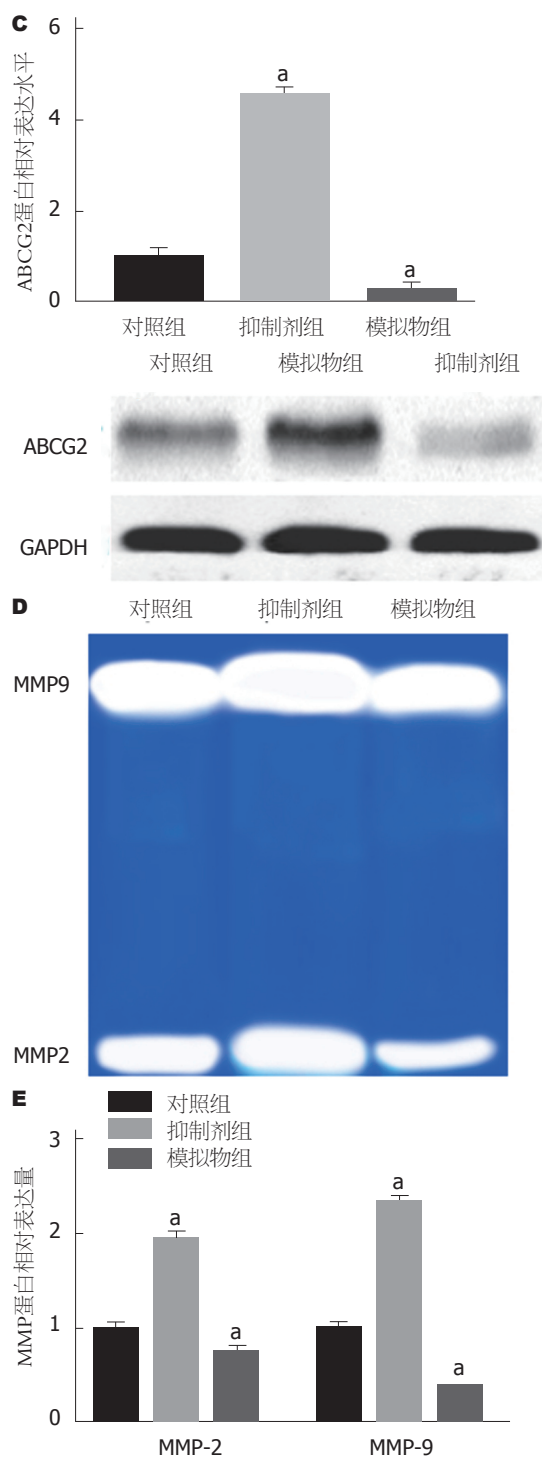


图3 miR144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达水平的影响。A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2 mRNA表达水平; C: Western blot检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2蛋白表达水平; D: 明胶普实验检测MMP-2和MMP-9蛋白活性; E: 胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达水平。* $P < 0.05$, 与对照组相比。

结果如图3D和E所示, 模拟物组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显降低, 抑制剂组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显升高, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达,

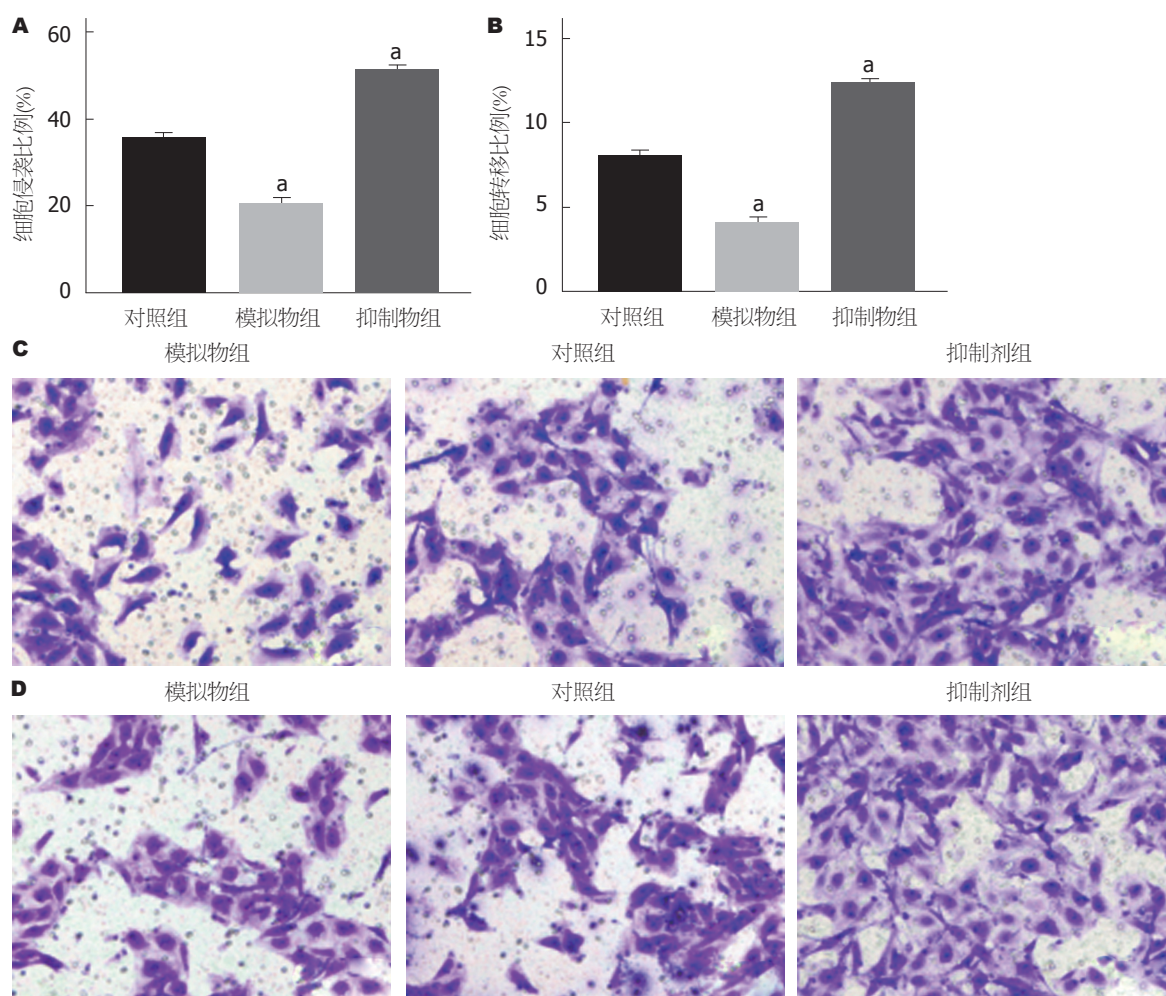


图 4 Transwell实验检测miR-144-3p模拟物和抑制剂对胃癌细胞侵袭和转移能力的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 细胞转移比例; C: 镜下观察细胞侵袭; D: 镜下观察细胞转移. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

且能够介导基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的活性.

2.4 miR-144-3p模拟物和抑制剂对GC细胞侵袭和转移能力的影响 Transwell侵袭和迁移实验结果显示(图4), 对照组、模拟物组和抑制剂组侵袭细胞比例分别为 35.42 ± 2.28 、 20.45 ± 1.36 、 51.08 ± 2.31 , 迁移细胞比例分别为 7.98 ± 0.23 、 4.01 ± 0.29 、 12.35 ± 0.93 . 模拟物组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 抑制剂组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明miR-144-3p可调控人GC细胞侵袭和迁移能力, 且发挥重要的作用.

2.5 敲低ABCG2对基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响 以上实验结果证明了ABCG2是miR144-3p靶基因, 为进一步探讨miR144-3p是否通过调控ABCG2调节基质金属蛋白酶的活性, 本实验通过转染ABCG2 siRNA敲低ABCG2的表达, 检测对MMP-2和MMP-9表达活性变化的影响. 明胶酶谱检测结果如图5所示, 敲低ABCG2表达的siRNA组细胞中基质金属蛋白酶MMP-2

和MMP-9活性显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明敲低ABCG2可抑制GC细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性.

2.6 敲低ABCG2对GC细胞侵袭和迁移能力的影响 敲低GC细胞中ABCG2的表达, 通过Transwell侵袭和迁移实验检测对细胞侵袭和迁移能力的影响, 结果如图6所示, 对照组和siRNA组侵袭细胞比例分别为 36.47 ± 1.21 、 12.82 ± 0.85 , 迁移细胞比例分别为 7.91 ± 0.40 、 2.73 ± 0.18 . siRNA组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明敲低GC细胞中ABCG2的表达可抑制细胞侵袭和迁移能力.

3 讨论

GC是一种常见起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在我国其发病率和病死率均高于全球平均水平, 严重的影响人类的健康和生命. GC的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC发生转移是由GC细胞的侵袭和迁移引起

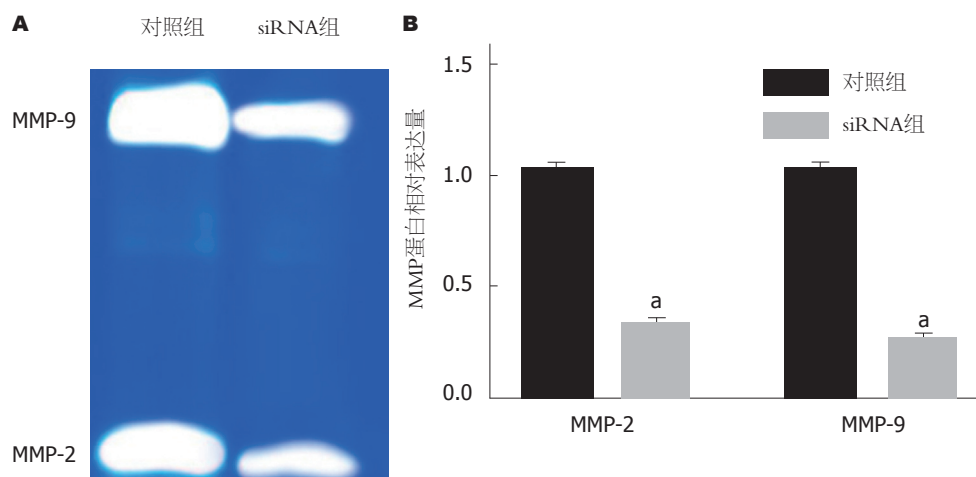


图 5 明胶谱检测ABCG2 siRNA对基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性的影响. A: 明胶谱检测胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9活性; B: 细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达量比较. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

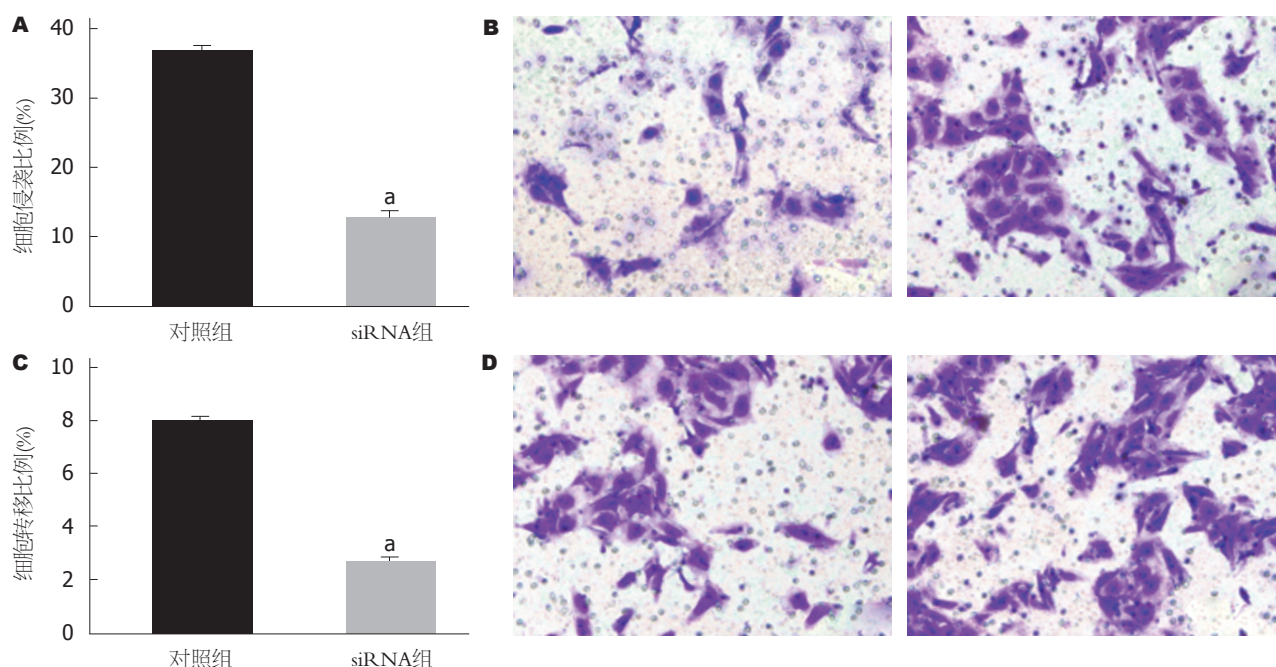


图 6 ABCG2 siRNA对细胞侵袭和转移的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 镜下观察细胞侵袭; C: 细胞转移比例; D: 镜下观察细胞转移. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

的^[13]. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. miRNA在多种恶性肿瘤的发生和进展中发挥调控作用, 参与肿瘤增殖、凋亡、侵袭和迁移等生物学行为. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达^[14,15]. Jianjun等^[16]研究显示miR-218参与GC临床分期、患者预后及淋巴结转移, 在体内和体外研究均显示miR-218通过靶向调控Robo1基因抑制GC细胞的侵袭和转移. miR101、miR-126、miR-29等多种miRNA参与GC细胞的侵袭和迁移^[17-19]. 本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转

染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程.

ABCG2作为肿瘤标志物, 检测发现其在GC组织和细胞中高表达^[11], 与本实验中检测不同细胞株中ABCG2的表达水平, 显示GC细胞中ABCG2表达水平显著高于正常细胞的结果一致. 临床研究显示食管癌转移、病理分级及临床分期与ABCG2的表达量高低有一定的关联^[20]. 与正常大肠黏膜组织相比, 大肠癌组

组织中ABCG2阳性表达水平明显升高, 且肿瘤分化、淋巴结转移和患者无瘤生存时间与ABCG2的表达水平有关^[21]. 本实验中, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降, 与以上ABCG2参与肿瘤转移的研究相符. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向ABCG2在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 基质金属蛋白酶能够促进肿瘤细胞侵袭和转移已被学术界广泛认同^[22], MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶的两个主要成员, 参与GC细胞侵袭和转移已被多项研究证明^[23,24]. 最近研究提示miR15b能够靶向ABCG2-MMP-2/9通路调控胶质瘤干细胞侵袭和迁移^[25]. 本实验中, 敲低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达影响GC细胞侵袭和迁移与MMP-2和MMP-9蛋白活性有关.

总之, miR144-3p在GC细胞中呈低表达, 影响GC细胞侵袭和迁移能力, 其作用机制是与靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路有关. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC细胞的侵袭和转移引起GC发生转移. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达. miR144-3p参与多种肿瘤细胞的侵袭和迁移, 但在GC细胞中的作用机制的研究鲜有报道. 且ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)作为肿瘤标志物在GC组织中异常表达, 可能与GC的发展有关. 前期通过生物信息学软件预测得出miR144-3p与ABCG2存在靶向结合位点. 因此本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移.

实验动机

本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移. 通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过转染miR144-3p模拟物或抑制物探讨对ABCG2表达的影响, 验证miR144-3p能够靶向负调控ABCG2的表达. 通过明胶酶谱检测抑制ABCG2的表达对基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响, 通过Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力, 证实miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性, 影响细胞侵袭和迁移能力.

实验目标

本实验主要目标是探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移能力. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

实验方法

本实验主要研究方法包括通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 通过双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过细胞转染法转染miR144-3p模拟物或抑制物, 过表达或敲低miR144-3p的表达. 明胶酶谱检测基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性, Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力.

实验结果

本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程. 此外, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 敲

低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据.

实验结论

本实验发现miR144-3p能够通过负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据. 为临床上治疗GC提供新的思路和新的分子作用靶点.

展望前景

本研究只单从人GCHGC-27细胞水平上探究了miR144-3p通过负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移, 但未在多种细胞株中验证. 后续研究将从多角度以及其他细胞株中进行验证, 为在临床上治疗GC提供一定的实验和理论依据. 通过靶向作用miR144-3p或ABCG2用于GC的治疗及预后仍需临床实验进行验证.

4 参考文献

- 1 Fu DG. Epigenetic alterations in gastric cancer (Review). *Mol Med Rep* 2015; 12: 3223-3230 [PMID: 25997695 DOI: 10.3892/mmr.2015.3816]
- 2 高晓翠, 张瑞芹. 非甾体类抗炎药对恶性肿瘤患者术后转移复发的影响. *实用药物与临床* 2016; 19: 520-523 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 3 Ludwig N, Leidinger P, Becker K, Backes C, Fehlmann T, Pallasch C, Rheinheimer S, Meder B, Stähler C, Meese E, Keller A. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 3865-3877 [PMID: 26921406 DOI: 10.1093/nar/gkw116]
- 4 Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 2016; 6: 235-246 [PMID: 26865249 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0893]
- 5 Li A, Zhang J, Zhou Z, Wang L, Sun X, Liu Y. Genome-scale identification of miRNA-mRNA and miRNA-lncRNA interactions in domestic animals. *Anim Genet* 2015; 46: 716-719 [PMID: 26360131 DOI: 10.1111/age.12329]
- 6 王涛, 田鹤, 穆长征. miR-144-3p靶向调控跨膜蛋白16A基因抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭实验. *解放军医学院学报* 2017; 38: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.05.022]
- 7 Zhang SY, Lu ZM, Lin YF, Chen LS, Luo XN, Song XH, Chen SH, Wu YL. miR-144-3p, a tumor suppressive microRNA targeting ETS-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 11637-11650 [PMID: 26826553 DOI: 10.18632/oncotarget.7025]
- 8 Liu F, Chen N, Xiao R, Wang W, Pan Z. miR-144-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting MAP3K8. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 87-93 [PMID: 27717821 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.004]
- 9 Liu L, Zuo LF, Guo JW. ABCG2 gene amplification and expression in esophageal cancer cells with acquired adriamycin resistance. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1299-1304 [PMID: 24535197 DOI: 10.3892/mmr.2014.1949]
- 10 Sui H, Zhou LH, Zhang YL, Huang JP, Liu X, Ji Q, Fu XL, Wen HT, Chen ZS, Deng WL, Zhu HR, Li Q. Evodiamine Suppresses ABCG2 Mediated Drug Resistance by Inhibiting p50/p65 NF- κ B Pathway in Colorectal Cancer. *J Cell Biochem* 2016; 117: 1471-1481 [PMID: 26590365 DOI: 10.1002/jcb.25451]
- 11 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 12 Hsu HH, Chen MC, Baskaran R, Lin YM, Day CH, Lin YJ, Tu CC, Vijaya Padma V, Kuo WW, Huang CY. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5458-5467 [PMID: 29247488 DOI: 10.1002/jcp.26406]
- 13 Zhang J, Yan Y, Yang Y, Wang L, Li M, Wang J, Liu X, Duan X, Wang J. High Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associates With the Phenomenon of EMT. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2636 [PMID: 26871785 DOI: 10.1097/MD.0000000000002636]
- 14 Kim CH, Kim HK, Rettig RL, Kim J, Lee ET, Aprelikova O, Choi IJ, Munroe DJ, Green JE. miRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 79 [PMID: 22112324 DOI: 10.1186/1755-8794-4-79]
- 15 Hao NB, He YF, Li XQ, Wang K, Wang RL. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 81572-81582 [PMID: 29113415 DOI: 10.18632/oncotarget.19197]
- 16 Gu JJ, Gao GZ, Zhang SM. miR-218 inhibits the migration and invasion of glioma U87 cells through the Slit2-Robo1 pathway. *Oncol Lett* 2015; 9: 1561-1566 [PMID: 25789001 DOI: 10.3892/ol.2015.2904]
- 17 Chen DL, Ju HQ, Lu YX, Chen LZ, Zeng ZL, Zhang DS, Luo HY, Wang F, Qiu MZ, Wang DS, Xu DZ, Zhou ZW, Pelicano H, Huang P, Xie D, Wang FH, Li YH, Xu RH. Long non-coding RNA XIST regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-101 to modulate EZH2 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 142 [PMID: 27620004 DOI: 10.1186/s13046-016-0420-1]
- 18 Chen H, Li L, Wang S, Lei Y, Ge Q, Lv N, Zhou X, Chen C. Reduced miR-126 expression facilitates angiogenesis of gastric cancer through its regulation on VEGF-A. *Oncotarget* 2014; 5: 11873-11885 [PMID: 25428912 DOI: 10.18632/oncotarget.2662]
- 19 Zhao X, Hou Y, Tuo Z, Wei F. Application values of miR-194 and miR-29 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4179-4184 [PMID: 29725366 DOI: 10.3892/etm.2018.5931]
- 20 Liu L, Zuo LF, Guo JW. Reversal of multidrug resistance by the anti-malaria drug artesunate in the esophageal cancer Eca109/ABCG2 cell line. *Oncol Lett* 2013; 6: 1475-1481 [PMID: 24179544 DOI: 10.3892/ol.2013.1545]
- 21 梁燕, 王新颖, 彭亮, 许岸高, 王伟飞, 苏宁, 陈楚弟, 姜泊. ABCG2在大肠癌中的表达及其对预后的影响. *现代消化及介*

- 入诊疗 2011; 16: 260-266 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2011.04.015]
- 22 Brown GT, Murray GI. Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2015; 237: 273-281 [PMID: 26174849 DOI: 10.1002/path.4586]
- 23 Lu S, Zhang Z, Chen M, Li C, Liu L, Li Y. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway. *Oncol Lett* 2017; 14: 7577-7582 [PMID: 29344204 DOI: 10.3892/ol.2017.7080]
- 24 Burlaka AP, Ganusevich II, Gafurov MR, Lukin SM, Sidorik EP. Stomach Cancer: Interconnection between the Redox State, Activity of MMP-2, MMP-9 and Stage of Tumor Growth. *Cancer Microenviron* 2016; 9: 27-32 [PMID: 26905073 DOI: 10.1007/s12307-016-0182-5]
- 25 刘义锋, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭. *中国组织工程研究* 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]

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1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{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.

脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化

刘浩, 时昭红

刘浩, 时昭红, 武汉市第一医院消化内科 湖北省武汉市 430022

刘浩, 主治医师, 主要从事慢性肝病的防治研究.

基金项目: 武汉市卫生局临床医学科研资助项目, No. WX11C03.

作者贡献分布: 此课题由刘浩与时昭红设计; 研究过程由刘浩操作完成; 数据分析由刘浩与时昭红完成; 本论文写作由刘浩与时昭红完成.

通讯作者: 时昭红, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市第一医院消化内科. zhaohshi@126.com
电话: 027-85332319

收稿日期: 2018-08-04

修回日期: 2018-08-28

接受日期: 2018-09-07

在线出版日期: 2018-10-08

Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease

Hao Liu, Zhao-Hong Shi

Hao Liu, Zhao-Hong Shi, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Health Bureau of Wuhan City, No. WX11C03.

Correspondence to: Zhao-Hong Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, 215 Zhongshan Road, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhaohshi@126.com

Received: 2018-08-04

Revised: 2018-08-28

Accepted: 2018-09-07

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To detect the dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model.

ling pathway molecules in a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model.

METHODS

Twenty-four male SD rats were randomly divided into four groups: a normal group (N, $n = 6$) and three model groups (M4, M8, and M12, $n = 6$ each). The normal group was given an ordinary diet, and the NAFLD model groups were given a high-fat diet. At the end of the fourth week, rats in group M4 were sacrificed. M8 rats were killed at the end of the eighth week, and rats in groups N and M12 were sacrificed at the end of the twelfth weeks. Tissue samples were collected for histopathological examinations. Serum adiponectin was detected by ELISA. The expression of AdipoR2 mRNA and PPAR α mRNA was determined by RT-PCR. Protein expression of AdipoR2, PPAR α , and phosphorylated AMPK was examined by Western blot.

RESULTS

HE staining showed that liver cell swelling was obvious at the end of the twelfth weeks, with a large number of fat vacuoles in the cytoplasm and a small number of necrotic liver cells, which suggested that NAFLD was successfully induced. Compared with the normal group, serum adiponectin in the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. Compared with the normal group, the expression of AdipoR2 mRNA and PPAR α mRNA in the liver of the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. Compared with the normal group, the protein expression of adiponectin signaling pathway molecules in the liver of the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. There was a significant difference between each two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The protein expression of adiponectin signaling pathway

molecules decreases gradually in the formation process of NAFLD. The activity decrease of the adiponectin signaling pathway is possibly one of the mechanisms contributing to NAFLD.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Adiponectin; AdipoR2; PPAR α ; AMPK

Liu H, Shi ZH. Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1645-1650 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1645>

摘要

目的

研究肝脏脂联素信号通路分子在大鼠非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)形成过程不同时期的表达变化。

方法

SD雄性大鼠24只随机分为4组: 正常组N组(6只), 模型组M4组(6只), 模型组M8组(6只), 模型组M12组(6只)。正常组给予普通饲料喂养, NAFLD模型组给予高脂饲料喂养。分别于第4周末处死M4组大鼠, 第8周末处死M8组大鼠, 第12周末处死N组和M12组大鼠。采用HE染色法观察各组大鼠肝组织病理学改变; ELISA检测各组大鼠血清脂联素水平; RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达; Western blot蛋白印记法检测各组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 及磷酸化AMPK蛋白表达。

结果

肝脏HE染色显示, 第12周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀明显, 细胞质内可见大量的脂肪空泡, 少量肝细胞发生坏死, 提示造模成功。ELISA法结果表明, 与正常组相比, 模型组大鼠第4周末、第8周末、第12周末血清脂联素水平逐渐降低, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。RT-PCR法结果表明, 与正常组相比, 模型组大鼠肝脏第4周末、第8周末、第12周末AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达逐渐减弱, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。Western blot蛋白印记法结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 及磷酸化AMPK蛋白表达在第4周末、第8周末、第12周末逐渐减弱, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。

结论

脂联素信号通路分子在NAFLD形成过程中表达逐渐

减弱。脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 脂联素; 脂联素受体2; 过氧化物酶体增殖因子激活受体 α ; 腺苷酸活化蛋白激酶

核心提要: 脂联素信号通路在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展的不同时期如何发挥作用, 目前没有详细的论述。本文研究在构建NAFLD模型过程的不同时期(第4周末, 8周末, 12周末), 脂联素信号通路分子的动态表达变化, 探讨NAFLD的发病机制。

刘浩, 时昭红. 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1645-1650 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1645>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。我国NAFLD的发病率呈逐年上升趋势, 严重危害人民身体健康^[1]。脂联素(adiponectin)是一种具有多种生物学效应的细胞因子, 脂联素及其下游信号通路分子参与了多种疾病的脂质代谢^[2], 并参与了NAFLD的形成和发展^[3]。但是脂联素信号通路分子在NAFLD进展的不同时期如何发挥作用, 目前仍然没有详细的论述。本文通过实验大鼠构造NAFLD模型, 研究NAFLD形成过程的不同时期, 脂联素信号通路分子的表达变化, 探讨NAFLD的发病机制, 为NAFLD的防治提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD雄性大鼠24只体重180 g \pm 20 g, 购于湖北省实验动物研究中心。大鼠脂联素双抗夹心ELISA法试剂盒由深圳依诺生物科技有限公司提供。100 bp DNA Ladder购自华美生物工程公司, 所有引物均由上海生工生物制品公司合成。AdipoR2、PPAR α 抗体购自美国Santa Cruz公司, 磷酸化AMPK抗体购自美国Cell Signaling Technology公司。

1.2 方法 将24只SD雄性大鼠随机分为4组: 正常组N组(6只), 模型组M4组(6只), 模型组M8组(6只), 模型组M12组(6只), 组间暴露无差异。正常组给予普通饲料喂养, NAFLD模型组给予高脂饲料(普通饲料+2%胆固醇

+14%猪油)喂养造模。模型组分别于第4周末处死M4组大鼠,第8周末处死M8组大鼠,第12周末处死M12组大鼠。正常组于12周末全部处死N组大鼠。同时取各组大鼠的血清和肝脏相同部位的标本储存备用。

ELISA操作方法: 确定检测所需的已包被抗体的酶标板孔数目,并增加1孔作为TMB空白显色孔,总数=样品数+9。将浓度梯度标准品(从6000 pg/mL到0)各0.1 mL依次加入一排8孔中。将大鼠血清稀释10倍,依次每孔加入0.1 mL。然后依据说明书进行操作,显色后用酶标仪在450 nm测定OD值。将TMB空白显色孔作为对照。所有的样品和样品的吸光值减去零孔的吸光值后,在坐标纸上画出曲线,以吸光值作为纵坐标,以浓度作为横坐标。根据样品的吸光值在坐标上找出对应的浓度。乘以10倍后,为每个样品的实际值。

逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)操作方法: TRIzol试剂(美国GIBCO公司)一步反向引物法抽提细胞总RNA,紫外分光光度仪检测其浓度和纯度,1%琼脂糖变性电泳检验RNA完整性。取3 μ g RNA,用M-MLV逆转录酶(Promega公司)进行反转录,PCR扩增上述4种基因,同时扩增 β -actin作为内参照。取6-10 μ L扩增产物在1.5%琼脂糖凝胶电泳,放在紫外投射仪上进行观察和照相。

Western blot蛋白印记: 取少量肝脏组织样品,用机械匀浆器打碎,溶解在200 μ L RIPA裂解液中,12 000 rpm/min, 30 min,去掉上层乳白色油脂和管底沉淀,取上清液作为蛋白溶液样品。测算蛋白的浓度,放在-20 $^{\circ}$ C保存备用。配制好10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶,在每孔加入80 μ g蛋白,进行电泳分离。以 β -actin蛋白作为内参照。把蛋白电转移到硝酸纤维素膜,放在脱脂奶粉中4 $^{\circ}$ C封闭摇动过夜。在室温下把膜放在一抗中孵育2 h, TBS洗涤,二抗室温2 h,加入1 μ L显色液, X线下底片曝光,然后显影和定影,用计算机的密度扫描对反应条带进行定量分析。

统计学处理 实验结果以mean \pm SD表示,各组计量资料分析应用完全随机设计的单因素方差分析,计数资料采用Ridit检验法。统计结果用SPSS13.0软件包处理。 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 组织形态学改变 肝脏HE染色显示,正常组大鼠肝组织肝索结构清晰,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝组织内无脂肪空泡,未见明显脂滴分布。模型组大鼠均出现不同程度的弥漫性肝细胞脂肪变性。第4周末时模型组大鼠肝组织可见散在肝细胞脂肪变性。第8周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀,肝组织可见散在片状肝细胞脂肪变性。第12周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀明显,呈圆形,细胞质内可见大量的脂肪空泡,

空泡之间界限模糊。少量肝细胞发生坏死。根据肝细胞脂肪变性程度,“-”为0分,“+”为1分,“++”为2分,“+++”为3分,计算出脂肪变性百分率(图1和表1)。

2.2 ELISA法检测血清脂联素值变化 与正常组相比,模型组血清脂联素值均示降低。且随着时间推移,第4周末、第8周末、第12周末模型组血清脂联素值呈逐渐减弱趋势,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(表2)。

2.3 RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA结果 与正常组相比,模型组大鼠AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达减弱。随着造模时间的延长,模型组第4周末、第8周末、第12周末模型组AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达呈逐渐减弱,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(图2和表2)。

2.4 Western blot蛋白印记法检测肝脏AdipoR2、PPAR α 和磷酸化AMPK蛋白表达结果 与正常组相比,模型组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达减弱。随着造模时间的延长,模型组第4周末、第8周末、第12周末大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达逐渐减弱,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(图3和表3)。

3 讨论

NAFLD的病理特征是脂质在肝脏过量沉积,肝细胞存在大量脂肪变^[4]。NAFLD是临床上最常见的主要慢性肝脏疾病之一,疾病谱包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和肝硬化,缺乏有效治疗药物^[5]。NAFLD的发病机制较为复杂,至今尚未完全明确,目前广为接受的是由Donati等^[6]和 Diehl^[7]提出的“二次打击”学说,其中,“初次打击”与肝脂代谢紊乱及胰岛素抵抗密切相关,“二次打击”与肝脏炎症坏死及细胞因子、氧化应激以及脂质过氧化密切相关^[8,9]。本实验以脂肪乳灌胃建立的NAFLD模型,病理切片上提示肝脏脂质沉积增多,有不同程度的泡状脂肪变性,符合人类NAFLD的发病机制。

脂联素是一种具有多种生物学效应的细胞因子,由脂肪细胞分泌,并在脂肪组织中大量表达^[10]。脂联素通过与其受体结合,有调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗、调节炎症反应、抗氧化应激、抗纤维化等一系列生物活性作用,具有降血糖、降血脂、抗炎等作用,参与肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的病理生理过程,同时对预防或延缓NAFLD的发生、发展具有显著效果^[11]。大量研究表明,脂联素作为一种保护性细胞因子可以抑制肝脏脂肪合成,促进脂肪氧化分解,增强周围组织对胰岛素的敏感性,抑制炎症因子产生,对抗氧化应激和纤维化,阻止NAFLD的进展^[12,13]。

表 1 各组大鼠肝组织脂肪变性结果比较(*n* = 6)

分组	脂肪变性程度				脂肪变性百分率%
	-	+	++	+++	
正常组	6	0	0	0	0
模型组(M4)	0	5	1	0	38.8
模型组(M8)	0	2	4	0	55.5
模型组(M12)	0	0	1	5	94.4

表 2 各组大鼠血清脂联素及肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达比较(*n* = 6)

分组	血清脂联素(μ g/ mL)	AdipoR2mRNA	PPAR α mRNA
正常组	38.56 \pm 2.93	1.75 \pm 0.65	1.15 \pm 0.45
模型组第4周末(M4)	33.24 \pm 3.21 ^{a,c}	1.40 \pm 0.70 ^{a,c}	0.74 \pm 0.36 ^{a,c}
模型组第8周末(M8)	28.52 \pm 2.77 ^a	0.98 \pm 0.56 ^a	0.48 \pm 0.35 ^a
模型组第12周末(M12)	22.91 \pm 2.62 ^{a,c}	0.61 \pm 0.43 ^{a,c}	0.29 \pm 0.28 ^{a,c}

^a*P* < 0.05, 与正常组比较; ^c*P* < 0.05, 与M8组比较.

表 3 各组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达比较(*n* = 6)

分组	AdipoR2	PPAR α	磷酸化AMPK
正常组	3.77 \pm 0.93	1.85 \pm 0.45	1.26 \pm 0.41
模型组第4周末(M4)	3.11 \pm 0.61 ^{a,c}	1.43 \pm 0.40 ^{a,c}	0.90 \pm 0.33 ^{a,c}
模型组第8周末(M8)	1.95 \pm 0.47 ^a	1.12 \pm 0.38 ^a	0.68 \pm 0.28 ^a
模型组第12周末(M12)	0.66 \pm 0.22 ^{a,c}	0.58 \pm 0.23 ^{a,c}	0.47 \pm 0.26 ^{a,c}

^a*P* < 0.05, 与正常组比较; ^c*P* < 0.05, 与M8组比较.

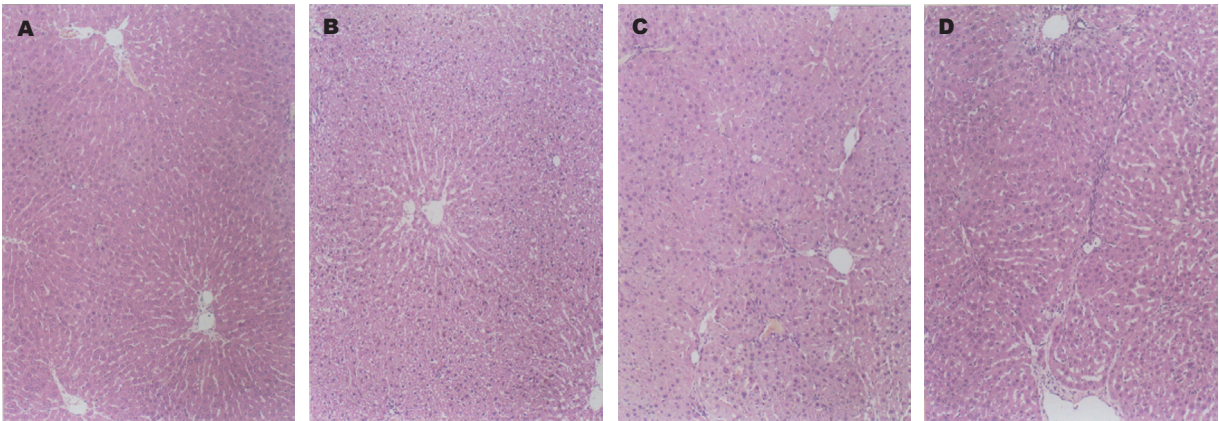


图 1 各组大鼠肝脏HE染色图(HE \times 100). A: 正常组; B: 模型组(M4组); C: 模型组(M8组); D: 模型组(M12组).

Komshilova等^[13]通过研究 NAFLD患者血清脂联素水平, 结果表明NAFLD患者血清脂联素水平明显降低, 且与患者NAFLD病情严重程度呈相关性. 本实验研究也表明, 随着实验性大鼠NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低. 因此, 血清

脂联素水平降低对NAFLD的预测和诊断均有一定的价值, 可作为NAFLD的一个判断 指标, 为NAFLD的无创性诊断提供一条新的思路和方法.

脂联素通过与细胞膜上的特异性受体结合发挥多种生理作用. 2003年, Kadowaki等^[14]应用分子克隆技术

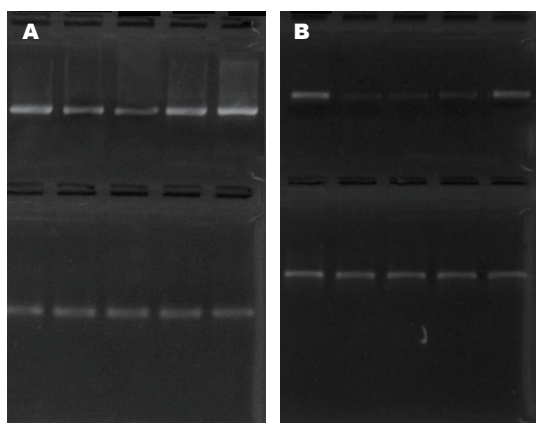


图 2 各组大鼠肝脏AdipoR2mRNA和PPAR α mRNA表达比较, 从右到左依次为正常组, 模型组(M4组), 模型组(M8组), 模型组(M12组)。A: AdipoR2mRNA表达比较; B: PPAR α mRNA表达比较。

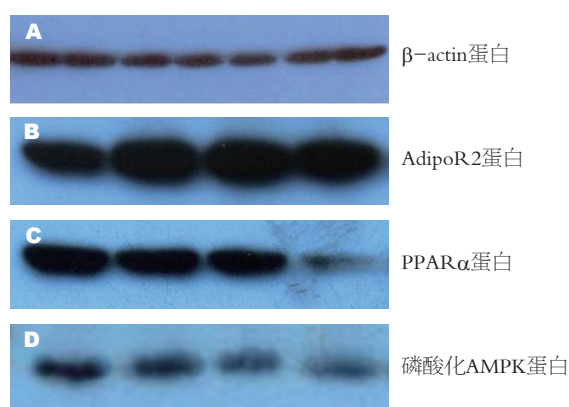


图 3 各组大鼠肝脏 β -actin、AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达比较, 从左到右依次为正常组, 模型组(M4组), 模型组(M8组), 模型组(M12组)。A: β -actin蛋白; B: AdipoR2蛋白; C: PPAR α 蛋白; D: 磷酸化AMPK蛋白。

确定脂联素受体存在两种异构体, 分别称为脂联素受体1(AdipoR1)和脂联素受体2(AdipoR2), AdipoR1在骨骼肌有丰富表达, 而AdipoR2主要在肝脏表达^[15]。目前一系列研究表明, 脂联素与肝细胞AdipoR2结合后, 主要通过激活过氧化物酶体增殖因子激活受体 α (PPAR α)途径^[12,16], 以及活化AMPK途径^[17,18], 引起下游一系列分子的变化, 实现肝细胞糖原异生减少和脂肪酸 β 氧化增加。PPAR α 是一类在肝脏大量表达的核转录因子, 通过由相应配体激活, 调节编码肝脏脂肪酸结合蛋白等基因的转录与活化, 从而抑制肝脏对脂肪酸的摄取和代谢, 减少肝脏脂肪沉积^[16]。PPAR α 的激活与脂联素刺激的脂肪酸氧化有关, 而与葡萄糖摄取无关^[19]。高胰岛素血症会使PPAR α 表达下调或活性受抑, 而引起一系列与脂质代谢有关的蛋白质和酶基因的转录水平降低, 进一步加重肝脏脂肪酸沉积, 再加之各种细胞因子

释放, 从而促进脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化的形成和发展^[20]。因此, 脂联素受体及其信号转导机制在脂联素调控NAFLD的发生过程中发挥关键的作用。但是这种调控机制在NAFLD形成和发展的不同时期, 是如何发挥作用的, 目前仍然没有详细的论述。

本研究采取体内实验的方法, 以高脂饲料喂养法建立NAFLD大鼠模型, 观察NAFLD形成过程中大鼠血清脂联素的动态变化, 以及脂联素信号通路分子AdipoR2、AMPK、PPAR α 在大鼠肝脏中不同时期的表达变化。结果表明, 随着NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低, 肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK表达在第4周、第8周和第12周末逐渐减弱, 提示了脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一。因此, 如能在NAFLD发生的中后期增强脂联素信号通路的活性, 则可能减轻NAFLD引起的肝细胞损伤。

文章亮点

实验背景

随着近年来饮食习惯和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年增高, 目前已经成为我国临床上最常见的慢性肝病之一。因此NAFLD的防治逐渐成为医学工作者的研究热点。

实验动机

目前研究发现, 脂联素信号通路在NAFLD的形成过程中发挥着重要的作用。但是脂联素信号通路分子在NAFLD进展的不同时期如何发挥作用, 目前仍然没有详细的论述。

实验目标

通过大鼠构建NAFLD模型, 研究脂联素及其下游信号通路分子AdipoR2、PPAR α 和AMPK在NAFLD形成过程中第4周末、第8周末、第12周末的表达变化, 探讨NAFLD的发病机制, 为寻找新的NAFLD防治方法提供理论依据。

实验方法

通过ELISA法检测血清脂联素值变化, RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA结果, Western blot蛋白印记法检测肝脏AdipoR2、PPAR α 和磷酸化AMPK蛋白表达, 并对第4周末、第8周末、第12周末的实验数据进行比较, 研究脂联素信号通路分子在NAFLD形成过

程中的动态变化.

实验结果

随着动物模型大鼠NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低, 肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK表达在第4周、第8周和第12周末逐渐减弱.

实验结论

脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一. 如能在NAFLD发生的中后期增强脂联素信号通路的活性, 则可能减轻NAFLD引起的肝细胞损伤, 对NAFLD起到预防作用.

展望前景

本课题可更加细致的研究脂联素信号通路分子在NAFLD进展过程中每周的表达变化, 这样得出的实验结果就更为详实可靠. 同时可加入对肝细胞凋亡动态变化的研究, 探讨在NAFLD形成过程中脂联素信号通路及肝细胞凋亡的关系, 进一步探讨NAFLD可能的发生机制.

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- 2 Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28635626 DOI: 10.3390/ijms18061321]
- 3 Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28758929 DOI: 10.3390/ijms18081649]
- 4 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
- 5 Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38 Suppl 1: 56-63 [PMID: 29427492 DOI: 10.1111/liv.13676]
- 6 Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-1023 [PMID: 15194655]
- 7 Diehl AM. Fatty liver, hypertension, and the metabolic

- syndrome. *Gut* 2004; 53: 923-924 [PMID: 15194635]
- 8 Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* 2018; 27: 22-41 [PMID: 28867301 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.002]
- 9 Del Campo JA, Gallego P, Grande L. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. *World J Hepatol* 2018; 10: 1-7 [PMID: 29399273 DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1]
- 10 Sharma AX, Holland WL. Adiponectin and its Hydrolase-Activated Receptors. *J Nat Sci* 2017; 3 [PMID: 28758149]
- 11 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792 [PMID: 16823476 DOI: 10.1172/JCI29126]
- 12 Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L, Preveden T, Medić-Stojanoska M, De Lorenzo A. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7006-7016 [PMID: 27610012 DOI: 10.3748/wjg.v22.i31.7006]
- 13 Komshilova KA, Troshina EA, Ershova EV, Mazurina NV, Platonova NM. Adiponectin and parameters of glucose and lipid metabolism at different clinical and morphological stages of non-alcoholic fatty liver disease in patients with abdominal obesity. *Ter Arkh* 2014; 86: 27-32 [PMID: 25509888]
- 14 Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451 [PMID: 15897298 DOI: 10.1210/er.2005-0005]
- 15 Alzahrani B, Iseli T, Ramezani-Moghadam M, Ho V, Wankell M, Sun EJ, Qiao L, George J, Hebbard LW. The role of AdipoR1 and AdipoR2 in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864: 700-708 [PMID: 29237572 DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.12.012]
- 16 Doi T. A Novel Selective PPAR α Modulator. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 750-751 [PMID: 26250644 DOI: 10.5551/jat.ED020]
- 17 Kim SJ, Tang T, Abbott M, Viscarra JA, Wang Y, Sul HS. AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Mol Cell Biol* 2016; 36: 1961-1976 [PMID: 27185873 DOI: 10.1128/MCB.00244-16]
- 18 Liang Z, Li T, Jiang S, Xu J, Di W, Yang Z, Hu W, Yang Y. AMPK: a novel target for treating hepatic fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8: 62780-62792 [PMID: 28977988 DOI: 10.18632/oncotarget.19376]
- 19 Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart JC, Kodama T; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 2016; 249: 36-43 [PMID: 27062408 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.029]
- 20 Losacco MC, de Almeida CFT, Hijo AHT, Bargi-Souza P, Gama P, Nunes MT, Goulart-Silva F. High-fat diet affects gut nutrients transporters in hypo and hyperthyroid mice by PPAR- α independent mechanism. *Life Sci* 2018; 202: 35-43 [PMID: 29626530 DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.053]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展

李子一, 孙学英

李子一, 孙学英, 哈尔滨医科大学第一附属医院普外科肝脾外科中心
黑龙江省哈尔滨市 150001

李子一, 在读博士, 主要从事胰腺癌分子靶向研究.

基金项目: 国家重点研发项目课题, No. 2017YFC1308602; 国家自然科学基金, No. 81472321.

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿及联络; 李子一负责资料的查阅与论文撰写.

通讯作者: 孙学英, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院普外科肝脾外科中心. sunxueying@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2018-07-10

修回日期: 2018-08-01

接收日期: 2018-08-14

在线出版日期: 2018-10-08

Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer

Zi-Yi Li, Xue-Ying Sun

Zi-Yi Li, Xue-Ying Sun, The Hepatosplenic Surgery Center, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China, No. 2017YFC1308602; National Natural Scientific Foundation of China, No. 81472321.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, The Hepatosplenic Surgery Center, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. sunxueying@hrbmu.edu.cn

Received: 2018-07-10

Revised: 2018-08-01

Accepted: 2018-08-14

Published online: 2018-10-08

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most malignant tumors

of the digestive system. Invasion and metastasis are important biological characteristics of pancreatic cancer and contribute greatly to the poor prognosis of the patients. Many lines of evidence have recently revealed that many molecules, genes and proteins regulate the invasion and metastasis of pancreatic cancer cells. Therefore, exploration and a deep understanding of the molecular mechanism accounting for the invasion and metastasis of pancreatic cancer can help find novel pancreatic cancer biomarkers, improve early diagnosis, develop novel and effective treatment strategies, and predict the prognosis. This review summarizes the latest progress in the research of molecular targets for pancreatic cancer and the mechanisms by which they participate in the invasion and metastasis of this aggressive malignancy.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Invasion; Metastasis; Molecular targets; Regulatory mechanism.

Li ZY, Sun XY. Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1651-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1651.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1651>

摘要

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一。侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性,也是导致胰腺癌预后不良的重要因素。近年来,大量研究证明多种分子、基因和蛋白参与调控胰腺癌细胞的侵袭和转移。因此,深入揭示和研究胰腺癌侵袭转移的分子机制,不仅有助于发现新的肿瘤标志物和胰腺癌早期诊断,还可以用来制定新的有效治疗策略以及判断预后。本文就影响胰腺癌侵袭和转移的分子靶点和机制的

最新进展作一综述.

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

关键词: 胰腺癌; 侵袭; 转移; 分子靶点; 调控机制

核心提要: 胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一, 侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性, 涉及因素众多. 大量实验研究使得影响胰腺癌侵袭和转移的相关基因、蛋白逐渐进入人们视野. 深入揭示和理解胰腺癌侵袭转移的分子机制, 不仅能发现新的肿瘤标志物, 帮助诊断早期胰腺癌, 还可以用来制定新的有效的治疗策略以及判断预后, 提高患者的生存率. 多靶点、个体化、综合治疗将是未来胰腺癌治疗的发展方向.

李子一, 孙学英. 调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1651-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1651.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1651>

0 引言

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一. 根据我国国家癌症中心发布的最新数据, 我国胰腺癌的发病率已达第10位, 死亡率升高到第6位; 在一些大城市中, 胰腺癌的发病率和死亡率甚至高达第7位和第5位^[1]. 据报道, 胰腺癌患者的平均生存期少于6 mo, 5年生存率小于5%^[2]. 侵袭和转移是恶性肿瘤的重要生物学特性, 也是导致胰腺癌患者预后不良的主要原因. 然而, 由于胰腺癌早期症状不明显, 且缺乏用于胰腺癌早期诊断的有效而特异的生物标志物, 大部分患者就诊时已出现局部侵袭甚至远处转移, 失去了最佳的治疗时机. 因此, 探究调控胰腺癌发生发展以及侵袭转移的分子靶点, 寻找有效的用于早期诊断及治疗的生物标志物是亟待解决的关键问题. 本文就调控胰腺癌侵袭和转移的分子靶点及其机制进行综述如下, 希望为胰腺癌的早期诊断以及分子治疗提供新的思路.

1 上皮-间充质转化

肿瘤转移和侵袭是一个由多阶段多层次组成的过程. 肿瘤细胞首先获得迁移能力并脱离原组织, 在远隔部位建立起新的肿瘤微环境^[3]. 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)被认为是促进肿瘤转移的主要因素之一^[4]. EMT是肿瘤细胞的一种转录和表观遗传程序, 可以使上皮细胞获得间充质特性, 如细胞-细胞间的连接丢失、增加细胞的运动能力, 使其离开原发肿瘤并转移至远隔器官^[5]. 转化生长因子-β通

路、丝裂原活化蛋白激酶通路、Hedgehog通路等细胞内信号转导通路在EMT过程中发挥非常重要的作用, 调节EMT相关因子Snail、Twist、ZEB等的表达, 最终引起细胞的一系列形态和功能的变化^[6].

E-钙黏素可以调节肿瘤细胞的运动能力、侵袭能力以及肿瘤细胞的迁移能力^[7], 其表达下降被认为是胰腺癌发生EMT和转移的主要指标^[8]. 生理情况下, E-钙黏素与β-连接蛋白结合维持组织结构的稳定. E-钙黏素表达降低使细胞间的相互黏着力下降, 引起肿瘤细胞浸润性生长以及迁移^[9]. 许多细胞内信号转导通路和蛋白在E-钙黏素的亚细胞定位以及调控过程中发挥重要作用^[10,11]. 例如, EGFR可以增加EMT相关转录因子Snail、Twist和Slug的表达, 促进EMT的发生^[12]. Snail/HDAC1/HDAC2复合体可以抑制E-钙黏素的表达, 促进EMT, 增加胰腺癌细胞的侵袭能力和免疫抑制^[13]. Snail、Snail2(Slug), ZEB-1, ZEB-2以及Twist通过结合基因启动子, 抑制E-钙黏素的表达^[14]. Snail还可以提高胰腺癌细胞抗凋亡能力和对5-FU及吉西他滨的耐药性, 间接促进胰腺癌细胞的增殖及转移^[15]. 因此, 对EMT发生的分子机制的深入研究, 对于降低胰腺癌转移具有非常重要的应用前景.

2 基因组学

基因组变异是恶性肿瘤发生和发展的主要原因之一. 近些年来, 随着基因测序技术的发展和胰腺癌组织基因突变研究的深入, 越来越多的基因突变被证实与胰腺癌侵袭和转移密切相关.

Waddell等^[16]通过对100例胰腺癌组织样本的分析, 绘制出胰腺癌基因突变景观图, 发现胰腺癌组织主要突变基因有KARS、TP53、SMAD4、CDKN2A、ARID1A和ROBO2, 同时还发现2个新的候选驱动基因的突变(KDM6A和PREX2)^[16]. 阿特拉斯癌症基因组研究小组通过对150例胰腺癌样本外显子深度测序分析, 发现胰腺癌主要的驱动突变基因包括KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4、RNF43、ARID1A、TGFβR2、GNAS、RREB1和PBRM1^[17]. 然而, 尽管胰腺癌组织基因突变的研究进展迅速, 对于影响胰腺癌转移的遗传信息仍不十分明确.

原发肿瘤内存在特殊遗传异质性的癌细胞是导致肿瘤发生转移的重要因素. Yachida等^[18,19]通过对原发胰腺癌肿瘤和转移肿瘤比较分析, 发现超过90%的胰腺癌病例中, 驱动基因的突变在原发肿瘤组织和转移组织中保持一致, 表明这些基因突变在胰腺癌的早期发挥作用. 同样有研究表明, 在胰腺癌原发肿瘤和转移肿瘤之间具有较低的基因异质性^[20]. 因此, 可以推测出只有少

量基因的突变与胰腺癌的转移相关。

KARS、TP53、CDKN2A和SMAD4是胰腺癌最常见的突变基因^[21]。约94%的胰腺癌病人发生KRAS基因突变^[22]，导致癌细胞异常增殖、抗凋亡、耐药和促进转移^[23]。抑制KRAS基因的突变或异常构象RAS蛋白的表达可以抑制胰腺癌细胞增殖，甚至可以降低肿瘤的恶性程度^[24]。ADAM9和MMP7是miR-489的靶基因，在胰腺癌组织中高表达，可以促进细胞外基质重塑和细胞远处转移^[25]。KRAS还可以通过NF- κ B通路激活转录因子YY1，抑制miR-489的表达，增加ADAM9和MMP7的表达，从而促进胰腺癌细胞的远处转移^[25]。RKIP是一种抑癌基因，在胰腺癌组织中与KRAS的表达呈负相关，敲除KRAS基因可以通过调节MAPK-ERK通路，增加RKIP基因的表达，抑制胰腺癌细胞的转移和耐药^[26]。

作为一种抑癌基因，TP53基因突变有两种表现形式，一是TP53突变基因不表达，使野生型P53基因功能失活；二是P53突变基因过表达，获得致癌功能^[27]。在胰腺癌组织中，TP53突变过表达可以通过上调Cavin-1的表达，促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[27]。

SMAD4也称DPC4，其突变与胰腺癌细胞的远处转移相关^[21]。然而，有Meta分析结果提示，胰腺癌SMAD4基因的缺失与肿瘤的大小、分级以及淋巴结转移无明显相关，但与患者的预后密切相关^[28]。Whittle等^[29]研究发现，杂合突变体DPC4/SMAD4抑制KRAS^{G12D/+}细胞的转移能力，增加TP53R^{172H/+}胰腺癌细胞的增殖能力。DPC4杂合突变体还可降低RUNX3基因表达，抑制胰腺癌细胞的转移，但是却促进细胞增殖；相反，当DPC4为纯合子时，RUNX3基因表达增加，抑制癌细胞增殖，却促进癌细胞的转移^[29]。因此，RUNX3与DPC4两者可协作控制胰腺癌细胞的分裂和扩散间的平衡；RUNX3作为胰腺癌转移的开关，调控DPC4/SMAD4信号通路相关基因的表达，进而影响胰腺癌细胞增殖和转移。

另有研究发现，在胰腺癌细胞中，抑癌基因HIC1与STAT3结合，抑制其DNA结合能力，进而降低STAT3靶基因包括c-myc、VEGF、CyclinD1、MMP2和MMP9的表达，抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移^[30]。TUFT1基因表达增加可以通过HIF1/Snail信号通路，调节EMT相关蛋白的表达，促进胰腺癌细胞EMT的发生，进而促进胰腺癌的远处转移^[31]。

近年来，随着基因测序技术的不断升级，更多的基因突变被证实与胰腺癌转移相关。Robinson等^[32]对500例发生胰腺癌转移的患者进行全外显子组和转录组序列分析，发现胰腺癌转移组织中主要基因发生突变，包括KRAS、TP53、CDKN2A、PTEN、PIK3CA、AR和RB1等。有研究发现CNTN5、DOCK2、MEP1A

和LMTK2基因的突变和重排仅在胰腺癌IV期病人的转移灶中出现^[19,33]，认为这些基因可能与胰腺癌的侵袭和转移相关。Zhou等^[34]通过外显子组序列分析证实KRASG12V和TP53Y163C在胰腺癌转移癌组织中存在高等位基因频率；说明KRAS和TP53基因突变是引起胰腺癌转移的主要原因之一。ADRB1、DCLK1、KCNH2、NOP14、SIGLEC1和ZC3H7A基因的异常表达与胰腺癌细胞的增殖和迁徙密切相关。Stratford等^[35]通过对无转移和伴有转移的胰腺原发肿瘤比较分析，发现FosB、KLF6、NFKBIZ、ATP4A、GSG1和SIGLEC11这6种基因与胰腺癌的转移相关。然而，目前尚缺乏直接证据证明这些基因的突变可直接促使胰腺癌细胞的转移，还需要进一步研究。

3 L1细胞黏附分子

L1细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)是免疫球蛋白超家族的成员之一，最初被认为在神经系统的发育过程中起重要作用^[36]。近年来研究发现L1CAM的过度表达在肿瘤的发生和增殖过程中同样具有重要作用。L1CAM在胰腺癌细胞中高表达，并且通过激活STAT3/NF- κ B信号转导通路促进癌细胞的增殖和迁移^[37]。抑制L1CAM的表达通过p38/ERK1/2信号通路抑制胰腺癌细胞侵袭以及使细胞周期停滞^[38]。L1CAM同样在肿瘤的血管生成过程扮演重要角色，在胰腺癌患者的血管内皮细胞中L1CAM的表达明显增加，通过IL-6/JAK/STAT信号通路促进血管内皮细胞的增殖和迁移^[39]。

4 缺氧诱导因子

实体肿瘤组织内存在缺氧微环境，肿瘤细胞在适应低氧环境过程中激活一系列低氧相关的分子，其中最为重要的就是缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)^[40]。HIFs由对氧敏感的 α 亚基和稳定表达的 β 亚基组成；在低氧环境下，HIF- α 结构会变得稳定，向细胞核移动，并与HIF-1 β 结合成为具有转录因子作用的二聚体。HIF-1的过表达在胰腺癌的侵袭及转移过程中具有重要作用^[41]。HIF-3 α 的过表达通过激活HIF-3 α /RhoC-ROCK1信号通路，促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[42]。

HIF还可以促进胰腺癌细胞EMT的发生，如HIF-1 α -HDAC1复合体会结合miR-548an启动子上的缺氧反应原件，抑制miR-548an转录，从而上调其下游靶蛋白vimentin的表达，促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭^[43]。HIF-2 α 调节Twist1与E-钙黏素启动子的结合，促进胰腺癌细胞的EMT^[44]，进而促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭、增加肿瘤血管生成和有氧酵解^[45]。但是，有学者报道HIF-2 α

表 1 调控胰腺癌侵袭及转移的miRNAs

miRNA	靶基因	对胰腺癌侵袭以及转移的作用
miRNA-216b ^[47]	ROCK1	抑制
miRNA-652 ^[48]	ZEB1	抑制
miRNA-146a ^[49]	EGFR、MTA-2	抑制
miRNA-141 ^[51]	MAP4K4	抑制
miRNA-218 ^[74]	ROBO-1	抑制
miRNA-34b ^[75]	SMAD3	抑制
miRNA-29c ^[76]	MMP2	抑制
miR-124 ^[77]	Rac1	抑制
miR-148a ^[78]	DNMT1	抑制
miR-148b ^[79]	AMPK α 1	抑制
miR-548an ^[43]	vimentin	抑制
miR-615-5p ^[80]	AKT2	抑制
miR-323-3p ^[81]	SMAD2、SMAD3	抑制
miR-367 ^[82]	Smad7	促进
miRNA-31 ^[83]	ARID1A	促进
miR-10a ^[84]	HOXB1 and HOXB3	促进
miR-224、miR-486 ^[85]	CD40	促进
miR-27a ^[86]	Spry2	促进
miRNA-1178 ^[53]	Stub1	促进

表达增加对胰腺癌细胞的侵袭作用起到负向调节作用, HIF-2 α 高表达患者的生存期较HIF-1 α 高表达者明显延长; 从而认为HIF-1 α 和HIF-2 α 在胰腺癌中起相反的作用^[40]. 因此, HIFs在胰腺癌中的作用仍存有争议, 其具体机制需进一步研究.

5 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)指约18-25个核苷酸序列的非编码微小RNA, 它们靶向结合mRNA的3'端非编码区, 沉默相应的mRNA和调控转录后基因表达^[46]. 细胞内miRNA的表达异常在胰腺癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用(表1). 大量研究表明, 许多miRNA在胰腺癌的发生发展过程中扮演抑癌基因的角色. miRNA-216b是miRNA-216家族的一员, 位于染色体2p16.1. 胰腺癌细胞中miRNA-216b的表达明显减少, miRNA-216b模拟物下调其靶基因ROCK1的表达, 抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[47]. miRNA-652与ZEB1结合抑制胰腺癌肿瘤细胞EMT所需的酸性微环境, miRNA-652过表达下调ZEB1的表达, 抑制胰腺癌细胞的增殖和转移; 因此, 酸性环境/miR-655/ZEB1/EMT轴可能是胰腺肿瘤发生发展的新机制^[48]. 增加胰腺癌组织中miRNA-146a的表达, 可以抑制表皮生长因子受体、白介素受体联合激酶-1、NF- κ B的表达, 从而抑制胰腺癌细胞的侵袭^[49]. 抑制胰腺癌细胞中miRNA-99a的表达, 通过mTOR抑制E-钙黏素的表达, 进而促进胰腺癌细胞的增殖和转移^[50].

MiRNA-141可以抑制MAP4K4的表达, 在胰腺癌细胞中扮演抑癌基因的角色^[51]. 因此, 靶向上述miRNA可下调胰腺癌相关基因的表达, 进而抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移.

另外, 许多miRNA在胰腺癌细胞中表达增加, 具有促进胰腺癌细胞增殖和转移的作用. MiRNA-373在胰腺癌细胞中表现出原癌基因的活性, miRNA-373可抑制TP53INP1、LATS2和CD44的表达, 促进胰腺细胞的增殖和侵袭^[52]. 有学者报道, miRNA-1178在胰腺癌中的表达明显增加, 通过上调FAK/MMP-9信号通路抑制Stub1的表达, 促使胰腺癌细胞的侵袭^[53]. 由上述可知, miRNA在胰腺癌细胞中具有原癌基因和抑癌基因双重特性, 深入了解这些miRNA在胰腺癌细胞中的作用及分子机制, 有助于胰腺癌的早期诊断和治疗.

6 长链非编码RNA

长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是指RNA分子长度大于200个核苷酸的非编码RNA. LncRNA虽不编码蛋白质, 但在细胞生长、分化以及增殖等过程中扮演重要角色. 利用在疾病中具有高特异性表达的LncRNA可以对疾病进行分类并协助精确诊断^[54]. LncRNA在多种肿瘤组织中调节异常, 表现出高表达状态和组织特异性, 使得它们成为理想的诊断标志物和潜在的治疗靶点^[55]. 有大量研究表明, LncRNA在胰腺癌的侵袭和转移过程中具有重要调节作用^[56](表2).

表 2 调控胰腺癌侵袭及转移的lncRNAs

LncRNA	相关表达	分子机制	对胰腺癌侵袭和转移的作用
AFAP1-AS1 ^[87]	增加	调控细胞周期和EMT	促进
H19 ^[39]	增加	拮抗let-7、促进HMG2A调节的EMT	促进
HOTAIR ^[88]	增加	调控细胞周期	促进
HOTTIP ^[57]	增加	激活HOX基因、沉默抑癌基因的表达	促进
HULC ^[89]	增加	促进肿瘤血管侵袭	促进
MALAT1 ^[90,91]	增加	下调E-钙黏素, 上调N-钙黏素和纤连蛋白的表达, 促进EMT	促进
ANRIL ^[92]	增加	通过ATM-E2F1信号通路调节EMT	促进
CCAT1 ^[93]	增加	调控细胞周期, 增加cyclin D1的表达	促进
ROR ^[94]	增加	上调ZEB1的表达、促进EMT	促进
ZFP91-P ^[95]	增加	上调 β -连环蛋白表达, 促进EMT	促进
Linc00675 ^[96]	增加	调控细胞周期和EMT	促进
LncRNA-ATB ^[61]	降低		促进

EMT: 上皮-间质转化。

HOXA末端转录本反义RNA(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)基因位于HOXA位点(染色体7p15.2), 通过募集组蛋白修饰酶来激活HOX基因, 沉默肿瘤抑制基因的表达^[57]。HOTTIP在胰腺导管腺癌中呈现高表达状态, 沉默HOTTIP可以抑制胰腺癌细胞的增殖和转移, 促进癌细胞的凋亡^[58]。有趣的是, 上调HOTTIP的表达还可增加胰腺癌细胞对化疗药物吉西他滨的敏感性^[57]。因此, HOTTIP在胰腺癌细胞中可能具有双向调节作用。被转换因子 β 激活的长链非编码RNA(LncRNA-ATB)基因位于人类染色体14:19, 858667-19941024区间, 具有2个长度超过80 kb的外显子, 在许多肿瘤中过度表达, 它竞争性结合miRNA, 促进EMT的发生, 促进肿瘤的发展和转移^[59]。一项Meta分析结果证明LncRNA-ATB的表达增加可作为评估预后的有效生物标志物^[60]。然而, 也有学者报道, LncRNA-ATB在胰腺癌组织低表达, 上调LncRNA-ATB可抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移^[61]。由上述可知, LncRNA-ATB在胰腺癌和其他肿瘤细胞中可能发挥着不同的作用。

LncRNA还可作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)在胰腺癌的发生发展中发挥作用。ceRNA是一些lncRNA的特殊表现形式, 可以竞争性地结合相应的miRNA, 抑制miRNA的活性, 调控其下游靶向基因的表达, 从而调节细胞内一系列的病理生理变化^[62,63]。例如, Linc00511作为竞争性内源RNA, 竞争性结合hsa-miR-29b-3p, 从而上调VEGFA的表达^[64]。VEGF使磷酸化的Smad转移至细胞核内, 进而上调N-钙黏素、Snail1、Snail2和Vimentin等蛋白的表达, 下调E-钙黏素的表达, 促进胰腺癌细胞EMT的发生、增殖与侵袭^[64]。PVT1位于染色体8q24, 可竞争性结合miRNA-448,

调节其靶基因SERBP1的表达, 促进胰腺癌细胞的增殖和迁移^[65,66]。LncRNA-CRNDE通过与miRNA-384靶向结合, 促进miRNA-384靶基因IRS1的表达, 促进胰腺癌细胞的增殖和转移^[67]。

总之, LncRNA作为胰腺癌的潜在分子靶点以及新型生物标志物具有十分广阔的前景。然而, 目前存在的主要问题是其发挥作用的分子机制尚不十分明确, 而且LncRNA对于靶基因的调控受多种因素多分子的影响。

7 其他

Song等^[68]研究发现, 磷酸甘油酸脱氢(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)在胰腺癌细胞中表达增加, 敲除PHGDH可抑制cyclin B1、cyclin D1、MMP-2和MMP-9的表达, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭以及转移; 因此, PHGDH被认为是促进胰腺癌转移的因素。此外, 高尔基蛋白73、神经轴突导向分子-5A、黏着斑激酶、微管不稳定蛋白1、黏蛋白1和苏氨酰tRNA合成酶等也可促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭以及远处转移^[69-73]。

8 结论

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一。侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性, 涉及因素众多。大量的研究发现, 多种基因和蛋白调控胰腺癌侵袭和转移, 这一由多阶段多层次组成的过程。然而, 它们的作用机制尚不十分明确; 并且它们的表达和激活受到多种分子和通路的调节。深入揭示和理解胰腺癌侵袭转移的分子机制, 不仅有助于发现新的肿瘤标志物和胰腺癌的早期诊断, 也有助于用来制定新的有效治疗策略以及判断预

后, 提高患者的生存率. 因此, 多靶点、个体化、综合治疗将是未来胰腺癌治疗的发展方向.

9 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 717-727 [PMID: 25082194 DOI: 10.1038/ncb3015]
- Aiello NM, Brabletz T, Kang Y, Nieto MA, Weinberg RA, Stanger BZ. Upholding a role for EMT in pancreatic cancer metastasis. *Nature* 2017; 547: E7-E8 [PMID: 28682339 DOI: 10.1038/nature22963]
- Wang Q, Qu C, Xie F, Chen L, Liu L, Liang X, Wu X, Wang P, Meng Z. Curcumin suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of pancreatic cancer cells by inhibiting cancer-associated fibroblasts. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 125-133 [PMID: 28123853]
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016; 166: 21-45 [PMID: 27368099 DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028]
- Wang L, Wu H, Wang L, Zhang H, Lu J, Liang Z, Liu T. Asporin promotes pancreatic cancer cell invasion and migration by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) through both autocrine and paracrine mechanisms. *Cancer Lett* 2017; 398: 24-36 [PMID: 28400334 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.04.001]
- Gaiano N, Melisi D, Carbone C. EMT and Treatment Resistance in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28895920 DOI: 10.3390/cancers9090122]
- De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene* 2005; 24: 7443-7454 [PMID: 16288291 DOI: 10.1038/sj.onc.1209091]
- Satoh K, Hamada S, Shimosegawa T. Involvement of epithelial to mesenchymal transition in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2015; 50: 140-146 [PMID: 25216997 DOI: 10.1007/s00535-014-0997-0]
- Jiang JH, Liu C, Cheng H, Lu Y, Qin Y, Xu YF, Xu J, Long J, Liu L, Ni QX, Yu XJ. Epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer: Is it a clinically significant factor? *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855: 43-49 [PMID: 25432020 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.11.004]
- Beuran M, Negoii I, Paun S, Ion AD, Bleotu C, Negoii RI, Hostiuc S. The epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15: 217-225 [PMID: 25794655 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.011]
- Wang S, Huang S, Sun YL. Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer: A Review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2646148 [PMID: 29379795 DOI: 10.1155/2017/2646148]
- Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grützmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Gill AJ, Eshleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501 [PMID: 25719666 DOI: 10.1038/nature14169]
- Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: andrew_aguirre@dfci.harvard.edu; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203.e13 [PMID: 28810144 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.007]
- Yachida S, White CM, Naito Y, Zhong Y, Brosnan JA, Macgregor-Das AM, Morgan RA, Saunders T, Laheru DA, Herman JM, Hruban RH, Klein AP, Jones S, Velculescu V, Wolfgang CL, Iacobuzio-Donahue CA. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6339-6347 [PMID: 22991414 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1215]
- Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-1117 [PMID: 20981102 DOI: 10.1038/nature09515]
- Makohon-Moore AP, Zhang M, Reiter JG, Bozic I, Allen B, Kundu D, Chatterjee K, Wong F, Jiao Y, Kohutek ZA, Hong J, Attiyeh M, Javier B, Wood LD, Hruban RH, Nowak MA, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nat Genet* 2017; 49: 358-366 [PMID: 28092682 DOI: 10.1038/ng.3764]
- Graham JS, Jamieson NB, Rulach R, Grimmond SM, Chang DK, Biankin AV. Pancreatic cancer genomics: where can the science take us? *Clin Genet* 2015; 88: 213-219 [PMID: 25388820 DOI: 10.1111/cge.12536]
- Hosoda W, Chianichiano P, Griffin JF, Pittman ME, Brosens LA, Noë M, Yu J, Shindo K, Suenaga M, Rezaee N, Yonescu R, Ning Y, Albores-Saavedra J, Yoshizawa N, Harada K, Yoshizawa A, Hanada K, Yonehara S, Shimizu M, Uehara T, Samra JS, Gill AJ, Wolfgang CL, Goggins MG, Hruban RH, Wood LD. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol* 2017; 242: 16-23 [PMID: 28188630 DOI: 10.1002/path.4884]
- Hata AN, Yeo A, Faber AC, Lifshits E, Chen Z, Cheng KA, Walton Z, Sarosiek KA, Letai A, Heist RS, Mino-Kenudson M, Wong KK, Engelman JA. Failure to induce apoptosis via BCL-2 family proteins underlies lack of efficacy of combined MEK and PI3K inhibitors for KRAS-mutant lung cancers. *Cancer Res* 2014; 74: 3146-3156 [PMID: 24675361 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3728]
- di Magliano MP, Logsdon CD. Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression. *Gastroenterology* 2013; 144: 1220-1229 [PMID: 23622131 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.071]
- Yuan P, He XH, Rong YF, Cao J, Li Y, Hu YP, Liu Y, Li D, Lou W, Liu MF. KRAS/NF- κ B/YY1/miR-489 Signaling Axis Controls Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2017; 77: 100-111 [PMID: 27793842 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1898]
- Yang K, Li Y, Lian G, Lin H, Shang C, Zeng L, Chen S, Li J, Huang C, Huang K, Chen Y. KRAS promotes tumor metastasis and

- chemoresistance by repressing RKIP via the MAPK-ERK pathway in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2323-2334 [PMID: 29315556 DOI: 10.1002/ijc.31248]
- 27 Xiang JF, Wang WQ, Liu L, Xu HX, Wu CT, Yang JX, Qi ZH, Wang YQ, Xu J, Liu C, Long J, Ni QX, Li M, Yu XJ. Mutant p53 determines pancreatic cancer poor prognosis to pancreatectomy through upregulation of cavin-1 in patients with preoperative serum CA19-9 $\geq 1,000$ U/mL. *Sci Rep* 2016; 6: 19222 [PMID: 26753987 DOI: 10.1038/srep19222]
 - 28 Wang JD, Jin K, Chen XY, Lv JQ, Ji KW. Clinicopathological significance of SMAD4 loss in pancreatic ductal adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 16704-16711 [PMID: 28053288 DOI: 10.18632/oncotarget.14335]
 - 29 Whittle MC, Izeradjene K, Rani PG, Feng L, Carlson MA, DelGiorno KE, Wood LD, Goggins M, Hruban RH, Chang AE, Calses P, Thorsen SM, Hingorani SR. RUNX3 Controls a Metastatic Switch in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell* 2015; 161: 1345-1360 [PMID: 26004068 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.048]
 - 30 Hu B, Zhang K, Li S, Li H, Yan Z, Huang L, Wu J, Han X, Jiang W, Mulatibieke T, Zheng L, Wan R, Wang X, Hu G. HIC1 attenuates invasion and metastasis by inhibiting the IL-6/STAT3 signalling pathway in human pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 376: 387-398 [PMID: 27085461 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.013]
 - 31 Zhou B, Zhan H, Tin L, Liu S, Xu J, Dong Y, Li X, Wu L, Guo W. TUF1 regulates metastasis of pancreatic cancer through HIF1-Snail pathway induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2016; 382: 11-20 [PMID: 27566398 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.017]
 - 32 Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, Cao X, Rabban E, Kumar-Sinha C, Raymond V, Schuetz S, Alva A, Siddiqui J, Chugh R, Worden F, Zalupski MM, Innis J, Mody RJ, Tomlins SA, Lucas D, Baker LH, Ramnath N, Schott AF, Hayes DF, Vijai J, Offit K, Stoffel EM, Roberts JS, Smith DC, Kunju LP, Talpaz M, Cieslik M, Chinnaiyan AM. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature* 2017; 548: 297-303 [PMID: 28783718 DOI: 10.1038/nature23306]
 - 33 Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109-1113 [PMID: 20981101 DOI: 10.1038/nature09460]
 - 34 Zhou B, Irwanto A, Guo YM, Bei JX, Wu Q, Chen G, Zhang TP, Lei JJ, Feng QS, Chen LZ, Liu J, Zhao YP. Exome sequencing and digital PCR analyses reveal novel mutated genes related to the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 871-879 [PMID: 22797009 DOI: 10.4161/cbt.20839]
 - 35 Stratford JK, Bentrem DJ, Anderson JM, Fan C, Volmar KA, Marron JS, Routh ED, Caskey LS, Samuel JC, Der CJ, Thorne LB, Calvo BF, Kim HJ, Talamonti MS, Iacobuzio-Donahue CA, Hollingsworth MA, Perou CM, Yeh JJ. A six-gene signature predicts survival of patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2010; 7: e1000307 [PMID: 20644708 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000307]
 - 36 Lund K, Dembinski JL, Solberg N, Urbanucci A, Mills IG, Krauss S. Slug-dependent upregulation of L1CAM is responsible for the increased invasion potential of pancreatic cancer cells following long-term 5-FU treatment. *PLoS One* 2015; 10: e0123684 [PMID: 25860483 DOI: 10.1371/journal.pone.0123684]
 - 37 Zuo C, Hong Y, Qiu X, Yang D, Liu N, Sheng X, Zhou K, Tang B, Xiong S, Ma M, Liu Z. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3 / NF- κ B and L1CAM activities. *Pancreatol* 2018; 18: 328-333 [PMID: 29525378 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.006]
 - 38 Ben Q, An W, Fei J, Xu M, Li G, Li Z, Yuan Y. Downregulation of L1CAM inhibits proliferation, invasion and arrests cell cycle progression in pancreatic cancer cell in vitro. *Exp Ther Med* 2014; 7: 785-790 [PMID: 24660028 DOI: 10.3892/etm.2014.1519]
 - 39 Magrini E, Villa A, Angiolini F, Doni A, Mazzarol G, Rudini N, Maddaluno L, Komuta M, Topal B, Prenen H, Schachner M, Confalonieri S, Dejana E, Bianchi F, Mazzone M, Cavallaro U. Endothelial deficiency of L1 reduces tumor angiogenesis and promotes vessel normalization. *J Clin Invest* 2014; 124: 4335-4350 [PMID: 25157817 DOI: 10.1172/JCI70683]
 - 40 Wang M, Chen MY, Guo XJ, Jiang JX. Expression and significance of HIF-1 α and HIF-2 α in pancreatic cancer. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35: 874-879 [PMID: 26670439 DOI: 10.1007/s11596-015-1521-3]
 - 41 Erickson LA, Highsmith WE Jr, Fei P, Zhang J. Targeting the hypoxia pathway to treat pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2029-2031 [PMID: 25897209 DOI: 10.2147/DDDT.S80888]
 - 42 Zhou X, Guo X, Chen M, Xie C, Jiang J. HIF-3 α Promotes Metastatic Phenotypes in Pancreatic Cancer by Transcriptional Regulation of the RhoC-ROCK1 Signaling Pathway. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 124-134 [PMID: 28928287 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0256]
 - 43 Zhu S, He C, Deng S, Li X, Cui S, Zeng Z, Liu M, Zhao S, Chen J, Jin Y, Chen H, Deng S, Liu Y, Wang C, Zhao G. MiR-548an, Transcriptionally Downregulated by HIF1 α /HDAC1, Suppresses Tumorigenesis of Pancreatic Cancer by Targeting Vimentin Expression. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 2209-2219 [PMID: 27353169 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0877]
 - 44 Yang J, Zhang X, Zhang Y, Zhu D, Zhang L, Li Y, Zhu Y, Li D, Zhou J. HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 26 [PMID: 26842802 DOI: 10.1186/s13046-016-0298-y]
 - 45 Zhang Q, Lou Y, Zhang J, Fu Q, Wei T, Sun X, Chen Q, Yang J, Bai X, Liang T. Hypoxia-inducible factor-2 α promotes tumor progression and has crosstalk with Wnt/ β -catenin signaling in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 119 [PMID: 28705232 DOI: 10.1186/s12943-017-0689-5]
 - 46 Pan Y, Li C, Chen J, Zhang K, Chu X, Wang R, Chen L. The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 219-229 [PMID: 27855392 DOI: 10.1159/000452539]
 - 47 Liu YA, Zhang Y, Zheng Z, Li K, Wu XH, Du QG, Ye X, Wang L, Zhu L. MicroRNA-216b reduces growth, migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by directly targeting p-associated coiled-coil containing protein kinase 1. *Oncol Lett* 2018; 15: 6745-6751 [PMID: 29616134 DOI: 10.3892/ol.2018.8109]
 - 48 Deng S, Li X, Niu Y, Zhu S, Jin Y, Deng S, Chen J, Liu Y, He C, Yin T, Yang Z, Tao J, Xiong J, Wu H, Wang C, Zhao G. MiR-652 inhibits acidic microenvironment-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells by targeting ZEB1. *Oncotarget* 2015; 6: 39661-39675 [PMID: 26498682 DOI: 10.18632/oncotarget.5350]
 - 49 Li Y, Vandenboom TG 2nd, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1486-1495 [PMID: 20124483 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2792]
 - 50 Li D, Li X, Cao W, Qi Y, Yang X. Antagonism of microRNA-99a promotes cell invasion and down-regulates E-cadherin expression in pancreatic cancer cells by regulating mammalian target of rapamycin. *Acta Histochem* 2014; 116:

- 723-729 [PMID: 24461517 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.12.013]
- 51 Zhao G, Wang B, Liu Y, Zhang JG, Deng SC, Qin Q, Tian K, Li X, Zhu S, Niu Y, Gong Q, Wang CY. miRNA-141, downregulated in pancreatic cancer, inhibits cell proliferation and invasion by directly targeting MAP4K4. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2569-2580 [PMID: 24013097 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0296]
- 52 Zhang Y, Yang J, Cui X, Chen Y, Zhu VF, Hagan JP, Wang H, Yu X, Hodges SE, Fang J, Chiao PJ, Logsdon CD, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q, Fernandez-Zapico ME, Li M. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1322-1334 [PMID: 23857777 DOI: 10.1002/emmm.201302507]
- 53 Cao Z, Zheng SL, Yang G, Feng MY, Zheng LF, Zhang TP, Zhao YP. Correlation between miR-1178 expression and clinicopathological significance in human pancreatic cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2017; 55: 468-473 [PMID: 28592083 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.06.014]
- 54 Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics* 2013; 193: 651-669 [PMID: 23463798 DOI: 10.1534/genetics.112.146704]
- 55 Chandra Gupta S, Nandan Tripathi Y. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *Int J Cancer* 2017; 140: 1955-1967 [PMID: 27925173 DOI: 10.1002/ijc.30546]
- 56 Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
- 57 Lian Y, Cai Z, Gong H, Xue S, Wu D, Wang K. HOTTIP: a critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3247-3253 [PMID: 27546609 DOI: 10.1039/c6mb000475j]
- 58 Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, Corton JC, Safe S. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 10840-10852 [PMID: 25912306 DOI: 10.18632/oncotarget.3450]
- 59 Xiao H, Zhang F, Zou Y, Li J, Liu Y, Huang W. The Function and Mechanism of Long Non-coding RNA-ATB in Cancers. *Front Physiol* 2018; 9: 321 [PMID: 29692736 DOI: 10.3389/fphys.2018.00321]
- 60 Fan YH, Ji CX, Xu B, Fan HY, Cheng ZJ, Zhu XG. Long noncoding RNA activated by TGF- β in human cancers: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017; 468: 10-16 [PMID: 28163033 DOI: 10.1016/j.cca.2017.02.001]
- 61 Qu S, Yang X, Song W, Sun W, Li X, Wang J, Zhong Y, Shang R, Ruan B, Zhang Z, Zhang X, Li H. Downregulation of lncRNA-ATB correlates with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 3933-3938 [PMID: 26482611 DOI: 10.1007/s13277-015-4252-y]
- 62 Chiu HS, Martínez MR, Bansal M, Subramanian A, Golub TR, Yang X, Sumazin P, Califano A. High-throughput validation of ceRNA regulatory networks. *BMC Genomics* 2017; 18: 418 [PMID: 28558729 DOI: 10.1186/s12864-017-3790-7]
- 63 Gao S, Wang P, Hua Y, Xi H, Meng Z, Liu T, Chen Z, Liu L. ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 1608-1618 [PMID: 26636540 DOI: 10.18632/oncotarget.6450]
- 64 Zhao X, Liu Y, Li Z, Zheng S, Wang Z, Li W, Bi Z, Li L, Jiang Y, Luo Y, Lin Q, Fu Z, Rufu C. Linc00511 acts as a competing endogenous RNA to regulate VEGFA expression through sponging hsa-miR-29b-3p in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 655-667 [PMID: 28984028 DOI: 10.1111/jcmm.13351]
- 65 Zhao L, Kong H, Sun H, Chen Z, Chen B, Zhou M. LncRNA-PVT1 promotes pancreatic cancer cells proliferation and migration through acting as a molecular sponge to regulate miR-448. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4044-4055 [PMID: 28657147 DOI: 10.1002/jcp.26072]
- 66 Gonzalez-Moreno O, Lecanda J, Green JE, Segura V, Catena R, Serrano D, Calvo A. VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop. *Exp Cell Res* 2010; 316: 554-567 [PMID: 20006606 DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.11.020]
- 67 Wang G, Pan J, Zhang L, Wei Y, Wang C. Long non-coding RNA CRNDE sponges miR-384 to promote proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells through upregulating IRS1. *Cell Prolif* 2017; 50 [PMID: 28940804 DOI: 10.1111/cpr.12389]
- 68 Song Z, Feng C, Lu Y, Lin Y, Dong C. PHGDH is an independent prognosis marker and contributes cell proliferation, migration and invasion in human pancreatic cancer. *Gene* 2018; 642: 43-50 [PMID: 29128633 DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.014]
- 69 Duan J, Li X, Huang S, Zeng Y, He Y, Liu H, Lin D, Lu D, Zheng M. GOLPH2, a gene downstream of ras signaling, promotes the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Med Rep* 2018; 17: 4187-4194 [PMID: 29344673 DOI: 10.3892/mmr.2018.8430]
- 70 Saxena S, Hayashi Y, Wu L, Awaji M, Atri P, Varney ML, Purohit A, Rachagani S, Batra SK, Singh RK. Pathological and functional significance of Semaphorin-5A in pancreatic cancer progression and metastasis. *Oncotarget* 2017; 9: 5931-5943 [PMID: 29464045 DOI: 10.18632/oncotarget.23644]
- 71 Kanteti R, Mirzapourzadeh T, Riehm JJ, Dhanasingh I, Mambetsariev B, Wang J, Kulkarni P, Kaushik G, Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Kindler HL, Nasser MW, Batra SK, Salgia R. Focal adhesion kinase a potential therapeutic target for pancreatic cancer and malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2018; 19: 316-327 [PMID: 29303405 DOI: 10.1080/15384047.2017.1416937]
- 72 Suzuki K, Watanabe A, Araki K, Yokobori T, Harimoto N, Gantumur D, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Kubo N, Gombodorj N, Nishiyama M, Hosouchi Y, Kuwano H, Shirabe K. High STIM1 Expression Is Associated with Tumor Differentiation and Metastasis in Clinical Patients with Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 939-944 [PMID: 29374725 DOI: 10.21873/anticancer.12307]
- 73 Jeong SJ, Kim JH, Lim BJ, Yoon I, Song JA, Moon HS, Kim D, Lee DK, Kim S. Inhibition of MUC1 biosynthesis via threonyl-tRNA synthetase suppresses pancreatic cancer cell migration. *Exp Mol Med* 2018; 50: e424 [PMID: 29328069 DOI: 10.1038/emmm.2017.231]
- 74 He H, Di Y, Liang M, Yang F, Yao L, Hao S, Li J, Jiang Y, Jin C, Fu D. The microRNA-218 and ROBO-1 signaling axis correlates with the lymphatic metastasis of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 651-658 [PMID: 23733161 DOI: 10.3892/or.2013.2516]
- 75 Liu C, Cheng H, Shi S, Cui X, Yang J, Chen L, Cen P, Cai X, Lu Y, Wu C, Yao W, Qin Y, Liu L, Long J, Xu J, Li M, Yu X. MicroRNA-34b inhibits pancreatic cancer metastasis through repressing Smad3. *Curr Mol Med* 2013; 13: 467-478 [PMID: 23305226]
- 76 Zou Y, Li J, Chen Z, Li X, Zheng S, Yi D, Zhong A, Chen J. miR-29c suppresses pancreatic cancer liver metastasis in an orthotopic implantation model in nude mice and affects survival in pancreatic cancer patients. *Carcinogenesis* 2015; 36: 676-684 [PMID: 25863127 DOI: 10.1093/carcin/bgv027]
- 77 Wang P, Chen L, Zhang J, Chen H, Fan J, Wang K, Luo J, Chen Z, Meng Z, Liu L. Methylation-mediated silencing of the miR-124 genes facilitates pancreatic cancer progression and metastasis by targeting Rac1. *Oncogene* 2014; 33: 514-524

- [PMID: 23334332 DOI: 10.1038/onc.2012.598]
- 78 Zhan Q, Fang Y, Deng X, Chen H, Jin J, Lu X, Peng C, Li H, Shen B. The Interplay Between miR-148a and DNMT1 Might be Exploited for Pancreatic Cancer Therapy. *Cancer Invest* 2015; 33: 267-275 [PMID: 25950085 DOI: 10.3109/07357907.2015.1025794]
 - 79 Zhao G, Zhang JG, Liu Y, Qin Q, Wang B, Tian K, Liu L, Li X, Niu Y, Deng SC, Wang CY. miR-148b functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting AMPK α 1. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 83-93 [PMID: 23171948 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0534-T]
 - 80 Sun Y, Zhang T, Wang C, Jin X, Jia C, Yu S, Chen J. MiRNA-615-5p functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting AKT2. *PLoS One* 2015; 10: e0119783 [PMID: 25856297 DOI: 10.1371/journal.pone.0119783]
 - 81 Wang C, Liu P, Wu H, Cui P, Li Y, Liu Y, Liu Z, Gou S. MicroRNA-323-3p inhibits cell invasion and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via direct suppression of SMAD2 and SMAD3. *Oncotarget* 2016; 7: 14912-14924 [PMID: 26908446 DOI: 10.18632/oncotarget.7482]
 - 82 Zhu Z, Xu Y, Zhao J, Liu Q, Feng W, Fan J, Wang P. miR-367 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by targeting the Smad7-TGF- β signalling pathway. *Br J Cancer* 2015; 112: 1367-1375 [PMID: 25867271 DOI: 10.1038/bjc.2015.102]
 - 83 Zhang L, Wang C, Yu S, Jia C, Yan J, Lu Z, Chen J. Loss of ARID1A Expression Correlates With Tumor Differentiation and Tumor Progression Stage in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533034618754475 [PMID: 29486633 DOI: 10.1177/1533034618754475]
 - 84 Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, Vlecken DH, Aghdassi A, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM, Bagowski CP. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 2136-2145.e1-7 [PMID: 19747919 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.065]
 - 85 Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkman M, Haier J. Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2339-2350 [PMID: 19475450 DOI: 10.1245/s10434-009-0531-4]
 - 86 Ma Y, Yu S, Zhao W, Lu Z, Chen J. miR-27a regulates the growth, colony formation and migration of pancreatic cancer cells by targeting Sprouty2. *Cancer Lett* 2010; 298: 150-158 [PMID: 20638779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.06.012]
 - 87 Zhang F, Li J, Xiao H, Zou Y, Liu Y, Huang W. AFAP1-AS1: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Cell Prolif* 2018; 51 [PMID: 29057544 DOI: 10.1111/cpr.12397]
 - 88 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
 - 89 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]
 - 90 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. TGF- β -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1531-1541 [PMID: 24449823 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1455]
 - 91 Zhou Y, Shan T, Ding W, Hua Z, Shen Y, Lu Z, Chen B, Dai T. Study on mechanism about long noncoding RNA MALAT1 affecting pancreatic cancer by regulating Hippo-YAP signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5805-5814 [PMID: 29215734 DOI: 10.1002/jcp.26357]
 - 92 Chen S, Zhang JQ, Chen JZ, Chen HX, Qiu FN, Yan ML, Chen YL, Peng CH, Tian YF, Wang YD. The over expression of long non-coding RNA ANRIL promotes epithelial-mesenchymal transition by activating the ATM-E2F1 signaling pathway in pancreatic cancer: An in vivo and in vitro study. *Int J Biol Macromol* 2017; 102: 718-728 [PMID: 28344092 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2017.03.123]
 - 93 Yu Q, Zhou X, Xia Q, Shen J, Yan J, Zhu J, Li X, Shu M. Long non-coding RNA CCAT1 that can be activated by c-Myc promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5444-5454 [PMID: 28078015]
 - 94 Zhan HX, Wang Y, Li C, Xu JW, Zhou B, Zhu JK, Han HF, Wang L, Wang YS, Hu SY. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway. *Cancer Lett* 2016; 374: 261-271 [PMID: 26898939 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.018]
 - 95 Huang W, Li N, Hu J, Wang L. Inhibitory effect of RNA-mediated knockdown of zinc finger protein 91 pseudogene on pancreatic cancer cell growth and invasion. *Oncol Lett* 2016; 12: 1343-1348 [PMID: 27446435 DOI: 10.3892/ol.2016.4794]
 - 96 Li DD, Fu ZQ, Lin Q, Zhou Y, Zhou QB, Li ZH, Tan LP, Chen RE, Liu YM. Linc00675 is a novel marker of short survival and recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9348-9357 [PMID: 26309360 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9348]

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.

经黏膜下隧道内镜切除手术治疗食管固有肌层肿物效果分析

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红

张明月, 吴双, 徐红, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 131000

郭秀颖, 长春市宽城区医院消化内科 吉林省长春市 131000

张明月, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 此课题由张明月、吴双及徐红设计; 研究过程由张明月、郭秀颖及徐红操作完成; 数据分析由张明月、吴双、郭秀颖及徐红完成; 论文写作由张明月、吴双及徐红完成.

通讯作者: 徐红, 教授, 主任医师, 131000, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科. chxuhong@163.com
电话: 0431-88782821

收稿日期: 2018-07-16

修回日期: 2018-09-01

接受日期: 2018-09-07

在线出版日期: 2018-10-08

Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria

Ming-Yue Zhang, Shuang Wu, Xiu-Ying Guo, Hong Xu

Ming-Yue Zhang, Shuang Wu, Hong Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 131000, Jilin Province, China

Xiu-Ying Guo, Department of Gastroenterology, the Hospital of Kuancheng District, Changchun 131000, Jilin Province, China

Correspondence to: Hong Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 131000, Jilin Province, China. chxuhong@163.com

Received: 2018-07-16

Revised: 2018-09-01

Accepted: 2018-09-07

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To investigate the safety and indications of submucosal tunneling endoscopic resection (STER) by comparing the results of STER with other operations for the treatment of esophageal leiomyomas originating from the muscularis propria layer.

METHODS

We enrolled 121 patients with esophageal leiomyomas originating from the muscularis propria layer who underwent resection from November 1, 2011 to March 1, 2018 in this retrospective study. The clinical features and treatment results were collected and analyzed.

RESULTS

There was a significant difference between the thoracoscopic enucleation (TE) group and the endoscopic resection (ER) group in tumor location and size, operation time, *en bloc* resection rate, average hospital stay and cost ($P < 0.05$). There was also a significant difference in the *en bloc* resection rate, operative time, average hospital stay and cost between the STER group and the ER group ($P < 0.05$). Although tumor diameter of the STER group (2-40 mm; mean, 17.68 mm) was smaller than that of the TE group (5-80 mm; mean, 20.33 mm), the difference was not significant ($P = 0.229$). Tumor size, *en bloc* resection rate, average hospital stay and cost also differed significantly between the STER group and the endoscopic submucosal dissection (ESD) group ($P < 0.05$). The *en bloc* resection rate of the STER group was lower than those of other groups, but no tumor recurrence or metastasis was detected during the follow-up period (mean: 22.4 mo; range: 3-60 mo) in the three groups.

CONCLUSION

STER is safe and effective for the treatment of esophageal

leiomyomas originating from the muscularis propria layer. We recommend STER for the tumors smaller than 4 cm.

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

Key Words: Leiomyomas; Muscularis propria; Submucosal tunneling endoscopic resection; Endoscopic submucosal dissection; Thoracoscopic enucleation

Zhang MY, Wu S, Guo XY, Xu H. Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1660-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1660>

摘要

目的

通过对比经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)与其他治疗方式在治疗食管固有肌层平滑肌瘤的结果差异, 探讨STER的安全性及适应症。

方法

回顾2012-11-01/2018-03-01期间, 因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的121名患者, 收集并分析其临床特点及治疗结果。

结果

胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组与内镜切除(endoscopic resection, ER)组在肿瘤的生长部位和大小、手术时间、整块切除率、患者平均住院日和平均住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$); STER组与TE组在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 尽管STER组肿瘤直径(2-40 mm, 平均17.68 mm)比TE组肿瘤直径(5-80 mm, 平均20.33 mm)小, 但差异并无统计学意义($P = 0.229$); 而STER组与内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)组的对比中发现, 两组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。尽管研究过程中我们发现STER组的整块切除率低于外科组和ESD组, 但平均随访22.4 mo(3-60 mo), 三个组均未见肿瘤复发及转移。

结论

STER是一种安全、有效的内镜下治疗手段, 对于 ≤ 4 cm的食管固有肌层平滑肌瘤, 我们推荐优先考虑STER切除。

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

关键词: 食管固有肌层平滑肌瘤; 经黏膜下隧道内镜切除术; 内镜黏膜下剥离术; 胸腔镜切除术

核心提要: 经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)作为一种新兴内镜下治疗方法, 现已越来越多地应用于临床。本文通过将STER与胸腔镜切除和内镜黏膜下剥离术分别进行对比, 认为STER在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有一定优势, 可以作为 ≤ 4 cm食管固有肌层平滑肌瘤的优先治疗方法。

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗食管固有肌层肿物效果分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1660-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1660>

0 引言

近年来, 随着内镜技术的提高和超声内镜的广泛应用, 越来越多的食管固有肌层肿瘤被发现^[1], 尽管大多数病变是良性的^[2], 但部分患者可出现进食哽噎感、腹胀、腹痛等不适, 且良性肿瘤也存在恶变可能^[3], 因此, 食管固有肌层肿瘤的治疗显得尤为重要。

以往外科手术切除是这类患者的主要治疗方式^[4-6], 尤其是以胸腔镜切除术为主的治疗方法。然而近些年来, 内镜技术被认为是一种微创和有效的治疗方式^[7], 如内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等, 但以上术式在切除固有肌层来源的肿瘤时, 仍有一定的局限^[8,9]。随着内镜下隧道技术的发展, 出现了针对黏膜下肿瘤的新型技术, 即经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER), 该技术于2011年由上海中山医院首次报道治疗起源于固有肌层的上消化道黏膜下肿物^[10], 现关于STER治疗手段的报道越来越普遍^[11-13], 但该技术的优点和适应症目前尚无统一论。因此, 本研究以食管固有肌层起源的平滑肌瘤为例, 回顾性分析STER与其他手术方法在治疗食管固有肌层肿物方面的差异, 从而进一步探讨该技术的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-11-01/2018-03-01期间, 于吉林大学第一医院因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的患者, 对其进行回顾性分析。具体纳入标准如下: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)存在上消化道不适症状; (3)术前超声内镜

表 1 内镜组与外科组的治疗结果对比

	内镜组	外科组	P值
年龄 (周岁)	50.95 ± 9.52	51.43 ± 9.62	0.785
性别 (男:女)	34:26	32:29	0.642
肿瘤直径 (mm)	11.07 ± 7.37	20.33 ± 12.46	<0.05
生长部位			<0.05
食管上1/3	5	1	
食管中1/3	38	13	
食管下1/3	17	47	
整块切除 n (%)	55 (91.7)	61 (100)	<0.05
并发症 n (%)	4 (6.7)	6 (9.8)	0.762
手术时间 (min)	67.00 ± 47.48	139.77 ± 67.05	<0.05
住院时间 (d)	9.65 ± 3.22	14.28 ± 5.87	<0.05
住院费用 (万元)	2.94 ± 0.69	5.86 ± 2.25	<0.05
总数	60	61	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径.

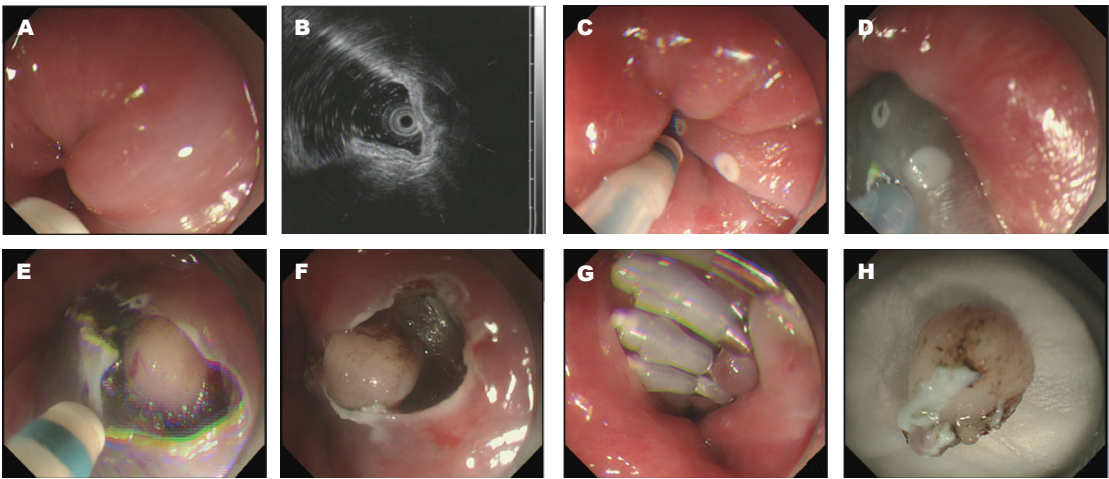


图 1 内镜黏膜下剥离术. A: 食管距门齿约40 cm处见黏膜隆起性病变; B: 超声微探头提示病变处为一固有肌层起源低回声肿物, 边界清楚; C: 于病变边缘0.5 cm处进行标记; D: 在病变标记点内外进行多点黏膜下注射; E: 切开黏膜层, 逐步剥离病变周围及其下方组织; F: 完整剥离切除肿瘤; G: 应用钛夹夹闭创面; H: 肿瘤大小约10 mm×12 mm, 全瘤送病理.

或胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)未见淋巴结转移; (4)患者行手术治疗前至少有1 wk的时间未服用阿司匹林、华法林或其他非甾体类抗炎药物及抗凝药物. 排除标准: (1)存在严重贫血、明显凝血功能障碍、恶性心律失常或脏器衰竭等手术禁忌症; (2)有麻醉药过敏史或不能耐受静脉麻醉的患者. 根据上述标准, 共121名患者纳入本研究, 其中胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组61人, 内镜切除(endoscopic resection, ER)组60人, 且ER组中有38人行ESD治疗, 22人行STER治疗. 所有患者均已签署知情同意书, 本研究已获得吉林大学第一医院伦理委员会批准.

1.2 方法 患者左侧卧位于检查床上, 全身麻醉, 低流量吸氧2-3 L/min, 清除口鼻分泌物, 保持呼吸道通畅. 麻醉

期间动态监测患者心率、血压及外周血氧饱和度. 内镜切除时, 以0.9% NaCl溶液稀释的肾上腺素(1:10000)+靛胭脂为注射液, 安装透明黏膜吸套于内镜头端后进镜, 找到肿瘤并正确定位. 应用电刀于病灶边缘0.5-1.0 cm处进行标记或病灶口侧约5 cm处建立黏膜下隧道, 随后逐步剥离切除肿瘤, 应用热活检钳或氩离子血浆凝固术(argon plasma coagulation, APC)对创面可见的小血管及出血点进行止血治疗, 应用金属夹或钛夹夹闭创面. 内镜下具体操作过程见图1和2. 外科手术时在麻药起效后行双腔气管插管, 单肺通气, 并留置导尿. 切除后行胃镜检查, 明确有无食管黏膜损伤等, 并于胸腔内留置闭式引流管一枚.

切除肿物后, 记录标本的大小和形状, 然后用10%的福

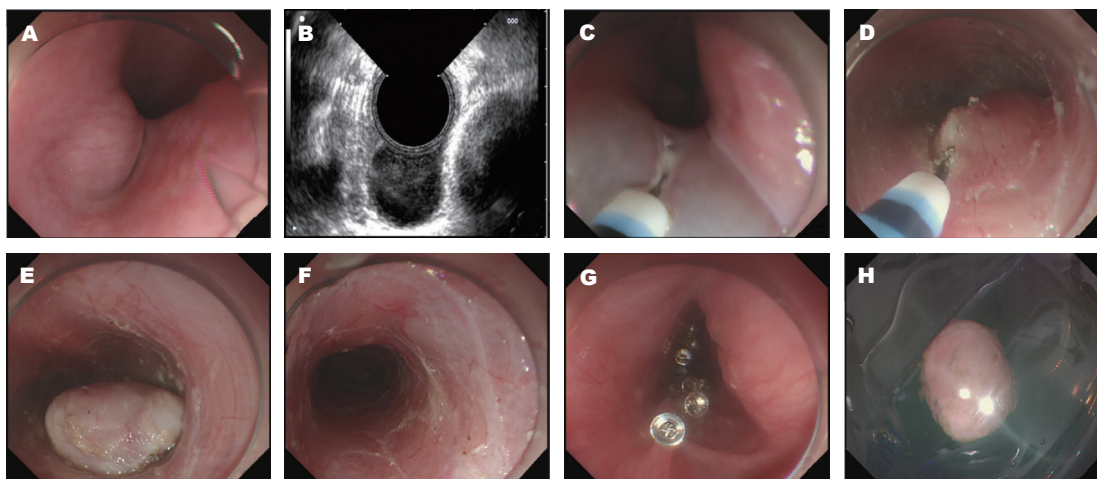


图2 经黏膜下隧道内镜切除术。A: 食管距门齿21 cm处见一半球形黏膜下隆起; B: 超声微探头示隆起处见一低回声肿物, 起源于固有肌层, 边界清楚; C: 于距病变约5 cm口侧行黏膜下注射, 纵行切开黏膜; D: 建立黏膜下隧道至肿物处; E: 于隧道内完整剥离切除肿物; F: 肿物切除后创面苍白无渗血; G: 予以金属夹夹闭黏膜切口; H: 肿瘤大小约12 mm×15 mm, 用福尔马林液固定, 全瘤送病理。

尔马林液固定并送病检以确定肿瘤性质。其中肿瘤以一块的形式切除且包膜完整者为整块切除。

所有患者于手术当日预防性应用抗生素1 d, 且所有ER组患者术后禁食水3 d, TE组患者禁食水至其肛门排气、行消化道造影明确无食管胸膜瘘等并发症, 期间予以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)保护胃黏膜、静脉补充营养等治疗, 随后给予流质饮食, 逐步恢复为正常饮食。上述处理可视患者具体病情适当放宽治疗时间。另外外科患者术后第2天常规复查胸片明确有无气胸等并发症。

所有患者于术后第3、6、12月复查胃镜, 以后每年复查1次, 观察创面的愈合情况及有无肿瘤残留和复发。

统计学处理 采用SPSS20.0软件对数据进行处理, 计量资料数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料数据以率或者构成比表示。计量资料比较采用 t 检验或单因素方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 统计结果 共有121人纳入本研究, 其中TE组61人, ER组60人, 两组患者的基本情况见表1。两组患者的平均年龄分别为50.95岁(29-68岁)和51.43岁(25-72岁), 男女比例分别为34:26和32:29, 二者之间并无统计学差异。对比其他方面发现, ER组患者手术平均时间为67.00 min(24-226 min), 平均住院日为9.65 d(4-20 d), 平均住院费用为2.94万元(1.52-4.55万元), 而TE组的手术平均时间为139.77 min(28-390 min), 平均住院日为14.28 d(8-41 d), 平均住院费用为5.86万元(2.88-18.44万元), 其差异具有统计学意义。此外, 两组在肿瘤的生长部位和大小以及整块切除率方面的差异也具有统计学意义, 其中ER

组肿瘤生长部位分布在食管各个部位(上1/3有5人, 中1/3有38人, 下1/3有17人), 而TE组主要分布在食管的中、下段(上1/3有1人, 中1/3有13人, 下1/3有47人)。ER组肿瘤的平均直径为11.07 mm(2-40 mm), TE组为20.33 mm(5-80 mm), TE组切除的肿瘤相比ER组切除的更大一些, 尤其是当肿瘤直径超过40 mm时, 患者全部是行胸腔镜切除。另外, TE组的整块切除率达100%, 而ER组仅为91.3%。

单独对比STER组与TE组(表2), 我们发现STER组患者的平均年龄为48.82岁(29-63岁), 男女比例为15:7, 肿瘤的平均直径为17.68 mm(2-40 mm), 肿瘤生长在食管上1/3段、中1/3段和下1/3段的例数分别为1、7、14, 在这四方面两组的差异无统计学意义。但在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面, 两组的差异具有统计学意义。其中STER组整块切除17例(77.3%), TE组整块切除61例(100%), TE组明显高于STER组。STER组平均手术时间为81.58 min(32-174 min), 患者平均住院日为9.11 d(4-19 d), 平均住院费用为2.58万元(1.52-3.62万元), 这三方面STER组均低于TE组。

另外, 我们还将内镜组中的STER组与ESD组进行了对比(表3), 发现两组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义。

2.2 并发症情况 本研究中, ER组中有4人术后出现不适, 其中ESD组3人, 分别为胸腔积气1人, 感染2人, 行肺部CT检查提示均为双肺炎; STER组1人, 为术后出现感染症状, 复查胃镜提示黏膜切口旁见黏膜缺损, 考虑局部炎症刺激所致黏膜不愈合。因该患者未出现咳嗽、咳痰等其他症状, 因此考虑其发热等全身感染症状为术后切口局部感染引起。TE组术后有6人出现不适, 其中1人为呼吸困难, 复查胸片提示为液气胸; 5人为感染, 4人

表 2 黏膜下隧道内镜切除术组与外科组的治疗结果对比

	黏膜下隧道内镜切除术	外科组	P值
年龄 (周岁)	48.82 ± 10.16	51.43 ± 9.62	0.286
性别 (男:女)	15:7	32:29	0.202
肿瘤直径 (mm)	17.68 ± 6.85	20.33 ± 12.46	0.229
生长部位			0.427
食管上1/3	1	1	
食管中1/3	7	13	
食管下1/3	14	47	
整块切除 n (%)	17 (77.3)	61 (100)	< 0.05
并发症 n (%)	1 (4.5)	6 (9.8)	0.750
手术时间 (min)	81.58 ± 42.89	139.77 ± 67.05	< 0.05
住院时间 (d)	9.11 ± 2.97	14.28 ± 5.87	< 0.05
住院费用 (万元)	2.58 ± 0.51	5.86 ± 2.25	< 0.05
总数	22	61	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径; STER: 黏膜下隧道内镜切除术.

表 3 内镜组不同内镜治疗方式的治疗结果对比

	ESD	STER	P值
年龄 (周岁)	52.18 ± 9.04	48.82 ± 10.16	0.189
性别 (男:女)	19:19	15:7	0.171
肿瘤直径 (mm)	7.64 ± 4.73	17.68 ± 6.85	< 0.05
生长部位			0.688
食管上1/3	4	1	
食管中1/3	10	7	
食管下1/3	24	14	
整块切除 n (%)	38 (100)	17 (77.3)	< 0.05
并发症 n (%)	3 (7.9)	1 (4.5)	1.000
手术时间 (min)	58.06 ± 48.58	81.58 ± 42.89	0.089
住院时间 (d)	10.59 ± 3.49	9.11 ± 2.97	0.085
住院费用 (万元)	3.38 ± 0.63	2.58 ± 0.51	< 0.05
总数	38	22	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径; ESD: 内镜黏膜下剥离术; STER: 黏膜下隧道内镜切除术.

为术后当日或第二日出现发热、咳痰等症状, 肺CT提示均为肺部炎症, 1人为术后第三日出现发热等症状, 肺CT亦提示为肺部炎症. 所有患者经保守治疗均好转出院, 未有需要手术干预的患者. 三个表中并发症发生情况的差异均无统计学意义.

2.3 随访结果 121名患者平均随访22.4 mo(3-60 mo), 随访期间均未见肿瘤复发及转移.

3 讨论

随着内镜技术的发展, 由于其具有创伤小、费用低、手术及住院时间短等优点^[14,15], 越来越多的内镜治疗方式开始用于临床. STER作为一种新兴经自然腔道内镜手

术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)已成功应用于固有肌层起源的食管黏膜下肿物患者^[10], 且相比于其他内镜治疗方式, 该方法在保持胃肠道黏膜完整性方面具有显著优势, 从而避免或极大地减少了胸腔及腹腔感染的风险^[16,17].

通过本实验研究我们发现, 内镜治疗食管固有肌层平滑肌瘤较外科相比, 除了具有费用低、手术及住院时间短等优点外, 其在肿瘤生长部位方面的要求要低于外科(外科主要切除食管中、下1/3段肿瘤), 考虑这可能与食管上1/3段肿瘤病变位置较高, 无法获得满意的安全切缘^[18]等因素有关. 但在整块切除率方面, 外科切除要优于内镜切除, 考虑可能与内镜下操作空间狭小

以及受操作器械限制等原因有关. 同时本实验中STER组的整块切除率仅为77.3%, 低于既往文献中报道的84.6%-100%^[17,19,20], 因本研究为回顾性分析, 纳入样本量较少, 且未能对内镜手术医师进行选择, 实际施行内镜手术的操作医师既有对内镜手术完全掌握及精通者, 也有初学者, 因而考虑STER组整块切除率低的原因可能与样本量不足及操作医师对内镜手术的掌握程度参差不齐有关. 此外, 本研究中STER组切除肿瘤的最大直径为4 cm, 而既往有文献报道STER切除食管固有肌层平滑肌瘤的最大直径达6 cm^[14], 这可能与本实验研究纳入的样本量较少有关, 因此仍有待进行更多数据统计及相关研究来进一步证实STER可切除肿瘤的直径范围.

另外, 我们通过将STER与ESD对比发现, 该方法所切除的肿瘤平均直径(17.68 mm)比ESD组(7.64 mm)更大, 患者平均住院费用(2.58万元)比ESD组(3.38万元)少, 这不仅拓宽了内镜下治疗食管固有肌层肿物的范围, 同时也减少了患者的花销, 为患者带来了更多福利. 但STER组的整块切除率(77.3%)比ESD组(100%)低, 考虑这可能与STER切除的病变更大, 操作过程中不易将病变完整与周围组织分离, 因而分块切除几率更大有关.

通过本研究我们认为, STER是一种安全、有效的内镜下治疗手段, 尽管外科治疗在整块切除方面更具有优势, 但本实验在随访过程中未发现肿瘤复发及转移, 且相对外科和内镜下其他治疗方式而言, 该方法在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有自己独特的优势. 因而为使患者在耗时短、花销低的前提下得到有效治疗, 对于≤4 cm的食管固有肌层平滑肌瘤, 我们推荐优先考虑STER切除. 但我们同时需要内镜医师不断练习以更加熟练掌握该技术, 从而提高整块切除率, 降低术后并发症等.

文章亮点

实验背景

由于食管固有肌层肿瘤的发现率逐年增高, 加之其具有恶变可能, 以及部分患者可出现上消化道不适症状, 因此它的治疗也越来越多的受到人们的关注. 经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)作为一种新兴技术, 现越来越多地用于固有肌层起源的上消化道黏膜下肿物, 但其优点及适应症尚无统一论, 为当下一研究热点.

实验动机

以起源于食管固有肌层的平滑肌瘤为例, 通过将STER治疗方式与其他治疗方式对比, 为临床工作者治疗食管固有肌层肿瘤最佳治疗方式的选择提供参考.

实验目标

本文目标为探讨STER治疗食管固有肌层肿瘤的优点及可能的适应症, 通过与其他治疗方式的对比, 我们发现STER具有多方面优点及一定的适应范围.

实验方法

本文回顾性分析了2012-11-01/2018-03-01期间, 于吉林大学第一医院因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的121名患者, 根据其治疗方式的不同分为胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组、内镜切除(endoscopic resection, ER)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)组和STER组, 采用 t 检验、方差分析、 χ^2 等多种统计学方法将不同组进行对比研究.

实验结果

本文实验目标基本达到, 在对121名患者治疗结果的分析中我们发现, TE组与ER组在肿瘤的生长部位和大小、手术时间、整块切除率、患者平均住院日和平均住院费用方面的差异具有统计学意义($P<0.05$); STER组与TE组在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面的差异具有统计学意义($P<0.05$), STER组与ESD组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义($P<0.05$). 尽管研究过程中我们发现STER组的整块切除率低于外科组和ESD组, 但平均随访22.4 mo(3-60 mo), 三个组均未见肿瘤复发及转移. 此外, 各组间并发症的差异并无统计学意义.

实验结论

STER治疗方式在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有一定优势, 可以作为≤4 cm食管固有肌层平滑肌瘤的优先治疗方法.

展望前景

本文对食管固有肌层肿瘤各种治疗方式的研究属于回顾性研究, 可能存在较大的偏倚, 此外, 由于样本量有限, 研究中STER作为优先选择的治疗方式, 其治疗肿瘤的最大直径仅为4 cm, 因此我们还需要更大的样本量来证实STER是否适用于更大(>4 cm)食管固有肌层肿瘤的治疗. 未来, 我们需要更多的前瞻性临床数据来评估影响食管固有肌层肿瘤的发生发展、治疗以及预后等的因素, 为食管固有肌层肿瘤的治疗和预防提供更加有力的证据.

4 参考文献

- 1 Liu H, Wei LL, Zhang YZ, Sha QM, Huang Y, Qin CY, Xu HW. Submucosal tunnelling endoscopic resection (STER) for the treatment of a case of huge esophageal tumor arising in the muscularis propria: a case report and review of literature.

- Int J Clin Exp Med 2015; 8: 15846-15851 [PMID: 26629086]
- 2 Zhou DJ, Dai ZB, Wells MM, Yu DL, Zhang J, Zhang L. Submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors at the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 578-583 [PMID: 25593479 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.578]
- 3 Xu MD, Yao LQ. Clinical value of tunnel endoscopy for the treatment of esophagogastric diseases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012; 15: 659-661 [PMID: 22851063]
- 4 Luh SP, Hou SM, Fang CC, Chen CY. Video-thoroscopic enucleation of esophageal leiomyoma. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 52 [PMID: 22420503 DOI: 10.1186/1477-7819-10-52]
- 5 Choi SH, Kim YT, Han KN, Ra YJ, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Surgical management of the esophageal leiomyoma: lessons from a retrospective review. *Dis Esophagus* 2011; 24: 325-329 [PMID: 21143693 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01144.x]
- 6 Shin S, Choi YS, Shim YM, Kim HK, Kim K, Kim J. Enucleation of esophageal submucosal tumors: a single institution's experience. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 454-459 [PMID: 24360088 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013]
- 7 Lu J, Lu X, Jiao T, Zheng M. Endoscopic management of upper gastrointestinal submucosal tumors arising from muscularis propria. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 667-673 [PMID: 25093319 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000135]
- 8 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张铁群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.11.004]
- 9 Chan SM, Yeung B, Chiu PW. DDW 2016 review: Advances in therapeutic upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc* 2017; 29: 145-148 [PMID: 27868244 DOI: 10.1111/den.12767]
- 10 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 11 Tan Y, Lv L, Duan T, Zhou J, Peng D, Tang Y, Liu D. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3121-3127 [PMID: 26487221 DOI: 10.1007/s00464-015-4567-1]
- 12 Chai N, Du C, Gao Y, Niu X, Zhai Y, Linghu E, Liu Y, Yang B, Lu Z, Li Z, Wang X, Tang P. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic enucleation for esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2018; 32: 3364-3372 [PMID: 29340815 DOI: 10.1007/s00464-018-6057-8]
- 13 Du C, Chai N, Linghu E, Gao Y, Li Z, Li L, Zhai Y, Lu Z, Meng J, Tang P. Treatment of cardiac submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: submucosal tunneling endoscopic resection versus endoscopic submucosal excavation. *Surg Endosc* 2018 [PMID: 29766300 DOI: 10.1007/s00464-018-6206-0]
- 14 Kumbhari V, Saxena P, Azola A, Messallam AA, El Zein MH, Khashab MA. Submucosal tunneling endoscopic resection of a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 219-220 [PMID: 24916926 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.010]
- 15 Meng FS, Zhang ZH, Hong YY, Li DJ, Lin JQ, Chen X, Ji F. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a single-center study (with video). *Surg Endosc* 2016; 30: 5099-5107 [PMID: 27005293 DOI: 10.1007/s00464-016-4860-7]
- 16 Chen T, Zhang C, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Cai MY, Chu Y, Xu MD. Management of the complications of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2016; 48: 149-155 [PMID: 26517846 DOI: 10.1055/s-0034-1393244]
- 17 Chen T, Lin ZW, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS, Wang Q, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection vs Thoracoscopic Enucleation for Large Submucosal Tumors in the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 806-816 [PMID: 28923691 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.002]
- 18 杨煜, 张晓彬, 叶波, 孙益峰, 郭旭峰, 茅腾, 李志刚. 颈段食管癌的外科治疗效果分析. *中华胸部外科电子杂志* 2017; 4: 78-82 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2017.02.02]
- 19 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB, He SQ, Chen JY, Jin X. Submucosal tunnelling endoscopic resection for the treatment of esophageal submucosal tumours originating from the muscularis propria layer: an analysis of 15 cases. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 119-123 [PMID: 22989470 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.010]
- 20 Chen T, Zhou PH, Chu Y, Zhang YQ, Chen WF, Ji Y, Yao LQ, Xu MD. Long-term Outcomes of Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for Upper Gastrointestinal Submucosal Tumors. *Ann Surg* 2017; 265: 363-369 [PMID: 28059965 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001650]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 天津市津南区咸水沽医院内科 天津市 300350

向慧玲, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

孙树申, 主治医师, 主要从事肝脏疾病、消化系统及消化内镜等方面的研究.

作者贡献分布: 孙树申与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲、杜绍山及李宝福完成; 病例采集由孙树申完成; 数据分析及文章起草由孙树申与杜绍山完成; 文章修改与审阅由向慧玲、杜绍山及李宝福完成.

通讯作者: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. sss135124@126.com
电话: 022-84112310

收稿日期: 2018-08-14
修回日期: 2018-08-29
接受日期: 2018-09-07
在线出版日期: 2018-10-08

Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis

Shu-Shen Sun, Shao-Shan Du, Bao-Fu Li, Hui-Ling Xiang

Shu-Shen Sun, Shao-Shan Du, Bao-Fu Li, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital, Tianjin 300350, China

Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. sss135124@126.com

Received: 2018-08-14
Revised: 2018-08-29

Accepted: 2018-09-07
Published online: 2018-10-08

Abstract AIM

To evaluate the clinical effects of non-invasive ventilator in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) accompanied with reflux esophagitis (RE).

METHODS

According to polysomnography results, 100 patients with OSAHS were divided into three groups according to disease severity: mild group, moderate group, and severe group. Meanwhile, the patients underwent electronic gastroscopy and GERDQ assessment. Twenty three patients with OSAHS accompanied with RE were divided into an experimental group and a control group, who were given esomeprazole (40 mg/time per day) combined with non-invasive ventilator therapy and esomeprazole (40 mg/time per day) alone, respectively, for eight weeks. After that, they underwent gastroscopy and GERDQ assessment.

RESULTS

Among 100 patients with OSAHS, 48 were in the mild group, 33 in the moderate group, and 19 in the severe group. Their GERDQ scores were 8.26 ± 1.11 , 9.87 ± 1.79 , and 12.34 ± 2.02 , respectively, with a statistical difference ($P = 0.004$). The 23 patients with OSAHS accompanied with RE were divided into the experimental group, which included 12 patients, and the control group, which included 11 patients. The endoscopic effective rates for inflammation management were 86.53% and 53.09%, respectively, with a statistical difference ($P = 0.011$). The Δ GERDQ scores for the two groups also differed significantly (5.11 ± 1.54 vs 2.35 ± 0.72 , $P = 0.034$).

CONCLUSION

Patients with severe OSAHS suffer a higher incidence rate of RE than those with moderate or mild OSAHS. Treatment with non-invasive ventilator combined with proton pump inhibitor significantly outperforms proton pump inhibitor alone in terms of clinical effects in patients with OSAHS accompanied with RE.

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

Key Words: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Noninvasive ventilator

Sun SS, Du SS, Li BF, Xiang HL. Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1667-1671 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1667>

摘要

目的

探讨无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)合并反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者中的临床应用效果。

方法

100例OSAHS患者根据多导睡眠呼吸监测结果分为轻度、中度、重度,同时进行电子胃镜检查及GERDQ量表评估,对其中23例OSAHS合并RE患者,分为实验组及对照组,分别给予埃索美拉唑(40 mg/次·d)联合无创呼吸机治疗及埃索美拉唑(40 mg/次·d)治疗8 wk,复查胃镜及GERDQ量表评估。

结果

100例OSAHS患者中,轻度OSAHS组48例,中度OSAHS组33例,重度OSAHS组19例,其GERDQ量表评分分别为 8.26 ± 1.11 、 9.87 ± 1.79 、 12.34 ± 2.02 ,具有统计学差异, $P=0.027$,RE的发病率分别为8.33%、21.21%、63.16%,具有统计学差异, $P=0.004$ 。23例OSAHS合并RE患者,实验组12例,对照组11例,其内镜下炎症有效率分别为86.53%、53.09%,两组之间差异具有统计学意义, $P=0.011$ 。其 Δ GERDQ量表评分分别为 5.11 ± 1.54 、 2.35 ± 0.72 ,两组之间差异具有统计学意义, $P=0.034$ 。

结论

重度OSAHS出现RE的发病率高于中度OSAHS及轻度OSAHS患者,无创呼吸机联合质子泵抑制剂治疗OSAHS合并RE患者的临床效果显著高于单纯应用

质子泵抑制剂。

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

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 胃食管反流病; 反流性食管炎; 无创呼吸机

核心提要: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)及反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)均是临床常见疾病,本文研究发现,OSAHS严重程度与RE内镜下病变程度相关,对于OSAHS合并RE患者,无创呼吸机联合质子泵抑制剂较单纯应用质子泵抑制剂治疗有效,可在临床应用。

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲. 无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1667-1671 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1667>

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种严重的睡眠呼吸紊乱性疾病,在临床上比较常见,以睡眠过程出现通气不足和呼吸暂停,伴或不伴打鼾为主要特征,主要病理表现为间歇性低氧血症和/或高碳酸血症及睡眠结构紊乱,引起多种器官或系统的损伤,继而出现多种并发症,如血压升高、心脑血管病、肺动脉高压及肺心病、胰岛素抵抗及2型糖尿病、胃食管反流性疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、性功能障碍、肾脏损伤、认知障碍等^[1-3]。GERD^[4]是指由于胃、十二指肠内容物反流入食管,继而出现反酸、胸痛、烧心、腹胀等症状或组织损害,部分病人会出现食管以外的表现,按电子胃镜检查结果,GERD可分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)及非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD),RE是指胃镜下可看到食管黏膜充血、水肿,有食管黏膜糜烂的表现;NERD是指胃镜下食管黏膜正常的GERD病患者。已有报道指出阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与GERD存在相关性^[5-7],由于阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者存在气道阻塞,胸腔负压及食管内负压会在其吸气时明显增加,继而导致胃内容物反流入食管损伤食管黏膜,另外,OSAHS患者夜间微觉醒状态和吞咽动作增多会导致食管上括约肌一过性松弛,也是导致反流的重要机制。OSAHS合并RE的发病率逐渐升高,已成为临床常见问题,目前尚无标准治疗方案,本文通过探讨观察无创呼吸机在OSAHS合并RE的患者中的治疗效果,以期为此类疾病

的临床诊治提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 将2017-12/2018-02在天津市津南区咸水沽医院内科住院或门诊就诊的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者100例作为研究对象, 均已行多导睡眠呼吸监测, 女性41例, 男性59例, 年龄28-63岁, 平均年龄42.4岁 \pm 7.6岁, 诊断标准符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)》^[1]。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法 100例OSAHS患者根据多导睡眠呼吸监测结果分为轻度、中度、重度, 同时进行电子胃镜检查及GERDQ量表评估(表1)。根据电子胃镜结果分为RE及NERD, 对RE患者随机分为实验组及对照组, 在对所有患者进行健康教育的基础上(指导饮食/合理休息/戒烟戒酒等), 实验组给予埃索美拉唑肠溶片(40 mg/次·d)联合无创呼吸机治疗, 对照组给予埃索美拉唑肠溶片(40 mg/次·d), 两组患者治疗8 wk后再进行胃镜检查及GERDQ量表评估。

依据内镜下食管黏膜损伤的程度, 将RE分为A、B、C、D四级。A级食管炎是指食管黏膜的损伤局限于黏膜皱襞, 未融合; 且糜烂的长度 <5 mm, B级食管炎的糜烂长度 >5 mm; C级食管炎食管损伤有融合, 但不超过食管环周的75%; D级食管炎指食管环周的黏膜损伤^[8]。疗效判定: 治愈: 食管黏膜炎症消失; 好转: 食管黏膜炎症减轻 I 级以上; 无效: 治疗前后内镜下炎症表现无变化。有效率 = (痊愈+好转)/总例数。治疗前后GERDQ量表评分变化以 Δ GERDQ量表评分表示, Δ GERDQ量表评分 = 治疗前评分-治疗后评分。

实验仪器: 电子胃镜(Olympus电子胃镜CV-290), 多导睡眠监测系统(Philips Alice LE, 无创呼吸机(RESMED双水平无创呼吸机VPAP III ST-A)。

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验, 应用SPSS17.1统计软件协助统计数据, 取 P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者GERDQ量表评分及RE发病率情况 100例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中, 轻度OSAHS组48例, 中度OSAHS组33例, 重度OSAHS组19例, 其GERDQ量表评分分别为 8.26 ± 1.11 、 9.87 ± 1.79 、 12.34 ± 2.02 , 三组相比具有统计学差异, P 值为0.27, RE的发病率分别为8.33%、21.21%、63.16%, 三组相比具有统计学差异, P 值为0.004(表2)。

2.2 两组阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并RE患者治疗后内镜下炎症表现及GERDQ量表评分变化情况 23例OSAHS合并RE患者, 实验组12例, 对照组11例, 其内镜下炎症有效率分别为86.53%、53.09%, 两组之间差异具有统计学意义, P 值为0.011。其 Δ GERDQ量表评分分别为 5.11 ± 1.54 、 2.35 ± 0.72 , 两组之间差异具有统计学意义, P 值为0.034(表3)。

3 讨论

近年来, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及GERD的发病率逐渐升高, 也越来越受到人们的重视, 两者之间的关联也一直为临床研究热点。国外有学者报导^[9] OSAHS患者在夜间睡眠时延长了食道的清除率, 导致了食管反流的发生; Ow等^[10]研究证实, OSAHS严重程度与胃食管反流内镜下病变程度有关, 且睡眠呼吸暂停发作频繁阶段与最长反流持续时间多有重叠, 主要因为OSAS患者睡眠时气道阻塞引起吸气时食管、胸腔负压上升, 导致胃内容物反流入食管, 造成食管黏膜损伤; 本文通过对100例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的研究发现, 随着阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的加重, 其RE的发病率也在升高, 即重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征出现RE的几率高于中度及轻度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者。

目前临床上针对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗尚缺乏简单有效的治疗方法, 应用CPAP治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征仍是目前临床一线方案, 其疗效也得到了众多学者的肯定。周颖倩等^[11]认为OSAHS是由多种机制参与的疾病, 单一治疗方式疗效不佳, 应针对不同病因采取个体化治疗策略, 理论上可提高临床治疗效果。吕芳芳等^[12]研究证实OSAHS患者有明确的食管下括约肌和食管括约肌压力异常, 少数合并GERD, 酸性物质为食管反流的主要类型。目前临床对OSAHS合并GERD患者的治疗尚无统一治疗方案。Kuribayashi等^[13]指出OSAHS可导致夜间胃食管反流, 而持续正压通气可减少OSAHS患者夜间GERD事件。蔡联英等^[14]研究发现GERD与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关, 对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并GERD的患者, 经鼻持续气道正压通气联合抗反流药物治疗有效。郑诗光等^[15]通过对48例老年OSHAS合并GERD患者进行研究发现, 老年OSAHS合并GERD患者, 接受经鼻持续气道正压通气联合抗反流药物治疗较单独采用经鼻持续气道正压通气治疗或抗反流药物治疗疗效更好。RE为内镜下炎症表现阳性的GERD, 因其有发展为食管癌的可能而受到重视, OSAHS是否会增加RE发生癌变的几率目前无临床报道, 早期诊断以及早期治疗, 可以显著提高糜烂性食管炎患者的临床治愈率,

表 1 GERDQ 量表

	回忆过去(d)			
	0 d	1 d	2-3 d	4-7 d
胃灼痛	0	1	2	3
反酸	0	1	2	3
上腹疼痛	3	2	1	0
恶心	3	2	1	0
睡眠障碍	0	1	2	3
使用OTC药物	0	1	2	3

GERDQ量表是对被调查者过去1 wk内胃灼痛、反流、上腹部疼痛、恶心、睡眠障碍以及是否使用非处方药物以上6方面的发作频率进行评估, 发作频率0 d、1 d、2-3 d、4-7 d分别记为0分、1分、2分、3分. 总分为18分. 被测试者GERDQ积分为将上述发作频率积分相加总和. 8分为诊断临界值. OTC: 非处方药物.

表 2 不同阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者GERDQ量表评分及反流性食管炎发病率

	轻度OSAHS	中度OSAHS	重度OSAHS	P值
GERDR量表评分	8.26 ± 1.11	9.87 ± 1.79	12.34 ± 2.02	0.027
RE发病率(%)	8.33	21.21	63.16	0.004

OSAHS: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; RE: 反流性食管炎.

表 3 两种阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者治疗后内镜下炎症有效率及GERDQ 量表评分

	实验组	对照组	P值
内镜下炎症有效率(%)	86.52	53.09	0.011
Δ GERDQ量表评分	5.11 ± 1.54	2.35 ± 0.72	0.034

Δ GERDQ量表评分 = 治疗前评分-治疗后评分.

有效降低其发生癌变的概率, 本文通过对23例OSAHS合并RE患者研究发现, 无创呼吸机联合质子泵抑制剂治疗OSAHS合并RE患者的临床效果显著高于单纯应用质子泵抑制剂, 两组的内镜下炎症有效率及Δ GERDQ量表评分差异具有统计学意义($P<0.05$). OSHAHS合并RE患者在应用无创呼吸机治疗时, 无创呼吸机会增加OSAHS患者的胸内压, 导致其食管内压升高, 另外, 无创呼吸机还可以减少OSAHS患者的夜间觉醒次数及食管下括约肌的松弛时间, 减少或阻止了胃内容物反流入食管, 继而改善了OSAHS合并RE患者的反流症状及食管黏膜病变程度, 但本文的样本量较少, 其机制还需要进一步研究, 仍需积累更多的临床资料来完善.

文章亮点

实验背景

目前已有研究证实, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患者中胃食管反流病的发病率明显高于正常人群, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)为内镜下表现阳性的胃食管反流病, 目前临床上尚无针对OSAHS合并RE的统一治疗方案, 本文通过探讨无创呼吸机在此类患者中的治疗效果, 以期临床治疗提供参考.

实验动机

对于OSAHS患者, 无创呼吸机仍是一线治疗方案, 针对RE的治疗, 质子泵抑制剂被推荐为常规治疗方案, 但疗效不一, 如何治疗OSAHS合并RE的患者, 无创呼吸机联合质子泵抑制是否对此类患者是否有较好疗效, 本文通过研究得到了证实.

实验目标

本文通过对23例OSAHS合并RE患者进行研究发现, 无创呼吸机联合质子泵抑制剂可改善患者的食管反流症

状,减轻其食管黏膜损伤,可在临床工作中尝试使用。

实验方法

本研究采用临床回顾性研究方法,按照疗效评定标准,对实验组机对照组结果进行统计,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验。应用SPSS17.1统计软件协助统计数据。

实验结果

本研究通过对100例OSAHS患者的研究发现,轻度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 8.26 ± 1.11 、8.33%,中度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 9.87 ± 1.79 、21.21%,重度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 12.34 ± 2.02 、63.16%,差异具有统计学意义。通过对23例OSAHS合并RE患者研究发现,无创呼吸机联合质子泵抑制剂组患者的内镜下炎症有效率及 Δ GERDQ量表评分均优于单纯应用质子泵抑制剂组,具有统计学差异。

实验结论

本文通过研究发现,随着OSAHS患者的病变程度越的加重,其出现食管反流症状或食管黏膜损伤的几率随之升高,在应用质子泵抑制剂治疗的基础上,联合无创呼吸机治疗,具有一定的临床疗效。

展望前景

本文证实了无创呼吸机在治疗OSAHS合并RE患者中临床效果,为此类患者的临床治疗提供参考,但本文样本量较小,且未对实验对象进行24食管PH测定,仍需大样本研究进一步证实。

4 参考文献

- 1 吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版). 中华全科医师杂志 2015; 1: 509-515 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007]
- 2 阙海峰. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清不规则趋化因子fractalkine的变化及意义. 中华肺部疾病杂志

- (电子版) 2018; 1: 97-99 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2018.01.023]
- 3 刘洪琴, 蔡明军. 食管裂孔疝致阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征一例. 中华胃食管反流病电子杂志 2015; 2: 245-247 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2015.04.016]
- 4 许晓颖. 慢性阻塞性肺疾病与胃食管反流病之间关系的研究进展. 中华胃食管反流病电子杂志 2017; 4: 77-80 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2017.02.010]
- 5 凯赛尔·艾则孜, 艾克拜尔·艾力, 克力木·阿不都热依木. 胃食管反流病与肥胖症及其并发症的相关性研究进展. 中华胃食管反流病电子杂志 2016; 3: 187-189 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.04.013]
- 6 杜国栋, 马磊, 吕云辉, 黄李华, 樊重阳, 相艳, 雷强, 胡蓉. 中国人群中OSAHS与COPD相关性的Meta分析. 临床耳鼻喉头颈外科杂志 2016; 20: 1620-1625 [DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.20.010]
- 7 季锋, 汪忠镐, 韩新巍, 李治全, 王利, 岳永强, 彭德禄, 白林峰, 崔强. 胃底折叠术治疗胃食管反流病对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的影响. 中华普通外科杂志 2016; 31: 820-823 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.10.007]
- 8 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 中华消化杂志 2014; 10: 649-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001]
- 9 Suzuki M, Saigusa H, Kurogi R, Yamamoto T, Ishiguro T, Yohsizawa T, Kuyama Y, Furukawa T. Arousals in obstructive sleep apnea syndrome with laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2010; 11: 356-360 [PMID: 20226734 DOI: 10.1016/j.sleep.2009.09.008]
- 10 Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 330-334 [PMID: 19968010]
- 11 周颖倩, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制及相应的个体化治疗策略. 中华耳鼻喉头颈外科杂志 2016; 51: 877-880 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.11.020]
- 12 吕芳芳, 贺永军, 庞艳玲, 卢利芬, 王兰兰, 马海英. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与胃食管反流病相关性研究. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 349-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.017]
- 13 Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, Ishizuka T, Dobashi K, Mori M. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 611-e172 [PMID: 20236246 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01485.x]
- 14 蔡联英, 张法灿, 刘建红. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胃食管反流病关系的研究. 广西医学 2005; 27: 1710-1711
- 15 郑诗光, 郭永红, 谭攀, 龙利民. 联合治疗老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并胃食管反流病疗效观察. 实用老年医学 2013; 2: 111-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2013.02.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Cronkhite-Canada综合征1例

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田字彬, 杨林, 荆雪, 江月萍

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田字彬, 杨林, 荆雪, 江月萍, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

姜娜, 住院医师, 研究方向为消化系统肿瘤及营养方向.

作者贡献分布: 姜娜、于亚男及丁雪丽提供病例临床信息; 杨林、荆雪、江月萍及田字彬指导该病例诊断、治疗及鉴别诊断; 本文写作由姜娜、于亚男、丁雪丽及田字彬共同完成.

通讯作者: 田字彬, 主任医师, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzbsun@163.com
电话: 0531-82911302

收稿日期: 2018-08-08

修回日期: 2018-09-10

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-08

Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature

Na Jiang, Ya-Nan Yu, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Lin Yang, Xue Jing, Yue-Ping Jiang

Na Jiang, Ya-Nan Yu, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Lin Yang, Xue Jing, Yue-Ping Jiang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Zi-Bin Tian, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzbsun@163.com

Received: 2018-08-08

Revised: 2018-09-10

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-08

Abstract

Cronkhite-Canada's syndrome (CCS) is a rare clinical entity of unknown etiology and has a poor prognosis. It is characterized by gastrointestinal polyposis with

ectodermal changes. Main clinical manifestations include diarrhea and diffuse gastrointestinal polyposis, accompanied by skin pigmentation, alopecia, and nail changes. Here we report a case of CCS and performed a literature review.

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

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome; Gastrointestinal polyps; Ectodermal changes; Treatment

Jiang N, Yu YN, Ding XL, Tian ZB, Yang L, Jing X, Jiang YP. Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1672-1676
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1672.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1672>

摘要

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada's syndrome, CCS)是临床罕见病, 病因及发病机制尚不明确, 该病以胃肠道多发息肉及外胚层两大症候群为主, 临床表现以腹泻为主, 全消化道多发息肉, 伴有皮肤色素沉着、毛发脱落、指(趾)甲萎缩脱落等. 预后较差, 本文报道1例CCS患者并对62篇国内文献进行回顾性分析.

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

关键词: Cronkhite-Canada综合征; 胃肠道息肉; 外胚层改变; 治疗

核心提要: Cronkhite-Canada综合征是临床上一种较罕见的疾病, 目前其病因、发病机制及治疗尚不明确. 本文就本单位接诊一位患者, 通过基础支持及对症治疗后, 临床症状完全好转的患者进行报道.

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田宇彬, 杨林, 荆雪, 江月萍. Cronkhite-Canada综合征1例. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1672-1676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1672.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1672>

0 引言

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada's syndrome, CCS)又名息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征(polyposis-pigmentation-alopecia-onycholophia syndrome), 是临床罕见病. 目前该病的病因及发病机制尚不十分明确. 目前国内外已报道的病例数较少, 针对该病的治疗通常在营养支持治疗基础上必要时辅助激素治疗, 疗效尚不明确.

1 病例报告

患者, 男, 60岁, 因“纳差3 mo, 腹泻2 mo, 皮肤色素沉着1 mo”于2016-11-23收住我院. 患者3 mo前无明显诱因出现纳差, 味觉减退, 无其他不适. 2 mo前出现腹泻, 约10次/d, 为黄色稀水样便, 偶伴鲜血, 量少, 无脓液, 自行口服蒙脱石散, 未见明显好转. 1 mo前出现皮肤色素沉着, 以面部、双手及前臂为著, 仍伴纳差、腹泻, 伴消瘦, 体重下降10 kg. 结肠镜提示: 回肠末端及结肠多发散在黏膜隆起病变, 表面充血水肿. 病理: 黏膜慢性炎症活动, 局灶炎性肉芽组织形成, 部分腺体低级别上皮内瘤变. 诊断为: 回结肠炎(原因待查). 给予蒙脱石散、蜡芽芽胞杆菌、美沙拉嗪治疗, 腹泻无明显缓解, 后于我院行胃镜提示: 胃底、胃窦及胃体及十二指肠球部可见多发黏膜隆起, 表面充血, 部分伴有糜烂(图1A-C). 病理: 中度慢性浅表活动性炎, 部分腺体增生伴轻度不典型性, Hp(-), 刚果红染色(-)(图2A和B). 患者诊断不清, 为进一步诊治遂收入院. 既往冠状动脉粥样硬化性心脏病及阵发性心房纤颤病史10余年, 于3年前行冠状动脉搭桥术及二尖瓣瓣膜置换术. 查体: P55次/分, BP: 106/56 mmHg, BMI: 20.0, 神志清, 精神欠佳, 体型中等, 毛发分布正常, 面部、双手、前臂皮肤色素沉着, 双手指甲增厚, 部分区域脱落(图3C和D), 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹软, 无压痛, 肝脾未及, 双下肢无水肿. 实验室检查: 白细胞 $9.16 \times 10^9/L$ ($3.5 \times 10^9/L$ - $9.5 \times 10^9/L$), 血红蛋白153 g/L (130-175 g/L), 嗜酸性粒细胞计数 $1.22 \times 10^9/L$ ($0.02 \times 10^9/L$ - $0.52 \times 10^9/L$), C反应蛋白19.82 mg/L (0-5 mg/L), 白蛋白31.15 g/L (44-55 g/L), 尿素氮21.39 mmol/L (3.6-9.5 mmol/L), 肌酐172 $\mu\text{mol/L}$ (31-132 $\mu\text{mol/L}$), 尿酸750 $\mu\text{mol/L}$ (89.2-416 $\mu\text{mol/L}$), 血钙1.55 mol/L (2.11-2.52 mol/L), 血镁0.59 mol/L (0.75-1.02 mol/L), 血磷0.65 mol/L (0.85-1.51 mol/L), 尿蛋白、血凝、EB病

毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、TORCH抗体八项、结核及免疫学指标未见明显异常. PET-CT检查: 胃壁、小肠及结直肠壁可见弥漫性增厚, 代谢增高(图4). 11-25复查结肠镜: 全肠道黏膜见弥漫性地平结节样及半球形结节样增生, 部分结节表面可见浅溃疡形成(图1D-F). 病理示: 慢性活动性炎伴糜烂, 黏膜下见嗜酸性粒细胞增多, 部分腺体呈腺瘤样增生, 见中性粒细胞浸润(图2C和D). 综合患者病史、症状、体征及辅助检查, 考虑患者诊断为: (1)CCS- (2)肾功能不全- (3)冠状动脉粥样硬化性心脏病, 冠状动脉搭桥术后, 心功能II级(NYHA分级)- (4)阵发性心房颤动, 二尖瓣瓣膜置换术后- (5)高尿酸血症- (6)电解质紊乱(低钙, 低镁, 低磷). 鉴别诊断: (1)家族性腺瘤病(familial adenomatous polyposis FAP): 二者都可见胃肠道广泛息肉样改变, 同时可伴有腹泻、便血等胃肠道症状. 但FAP多会有明确家族史, 胃肠道息肉多为增生性改变, 同时不会伴有色素沉着、指甲及毛发脱落等改变, 该患者不符合FAP. (2)Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome PJS): 二者都可出现皮肤色素沉着和胃肠道息肉表现, 但PJS作为一种遗传性疾病, 为常染色体显性遗传, 多伴有明确家族病史, 同时发病年龄通常较小, 多于出生后或幼儿期即发生, 胃肠道息肉样改变以小肠为主. 该患者为老年男性, 无家族史, 皮肤色素沉着位置及形态不同, 其诊断不符合PJS. 因患者入院后仍有频繁腹泻, 纳差, 白蛋白下降至21.77 g/L, 出现低蛋白血症, 分析原因为摄入不足及肠道丢失过多, 给予营养评估NRS2002评分为4分. 结合患者原发病, 治疗上积极给予肠外及肠内营养支持治疗, 输注白蛋白, 并给予修复肠黏膜、调节肠道菌群、碱化尿液等治疗, 因患者为老年男性, 合并多系统疾病, 暂未给予激素治疗. 患者经积极营养支持治疗后其纳差、腹泻逐渐改善, 皮肤色素沉着较前减轻, 复查血钙、血镁、血磷、肌酐、尿酸均恢复正常. 复评NRS 2002评分为3分. 出院后指导患者坚持肠内营养, 双歧杆菌三联活菌胶囊调节肠道菌群及对症支持治疗, 后指甲及皮肤色素沉着较前明显减轻, 腹泻缓解, 大便1-2次/d, 为成形软便, 无便血. 2018-06, 随访患者, 无腹泻, 皮肤色素沉着、指甲脱落完全缓解(图3A和B), NRS 2002评分为0分. 建议患者复查胃肠镜, 自觉症状完全缓解且合并多系统疾病, 反复房颤发作, 暂不同意复查.

2 讨论

CCS又称息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征, 是一种获得性的非遗传性的疾病, 1955年由美国两位医师Cronkhite和Canada^[1]首先对该病进行报道. 1966年Jarnum和Jensen将本病命名为Cronkhite-Canada

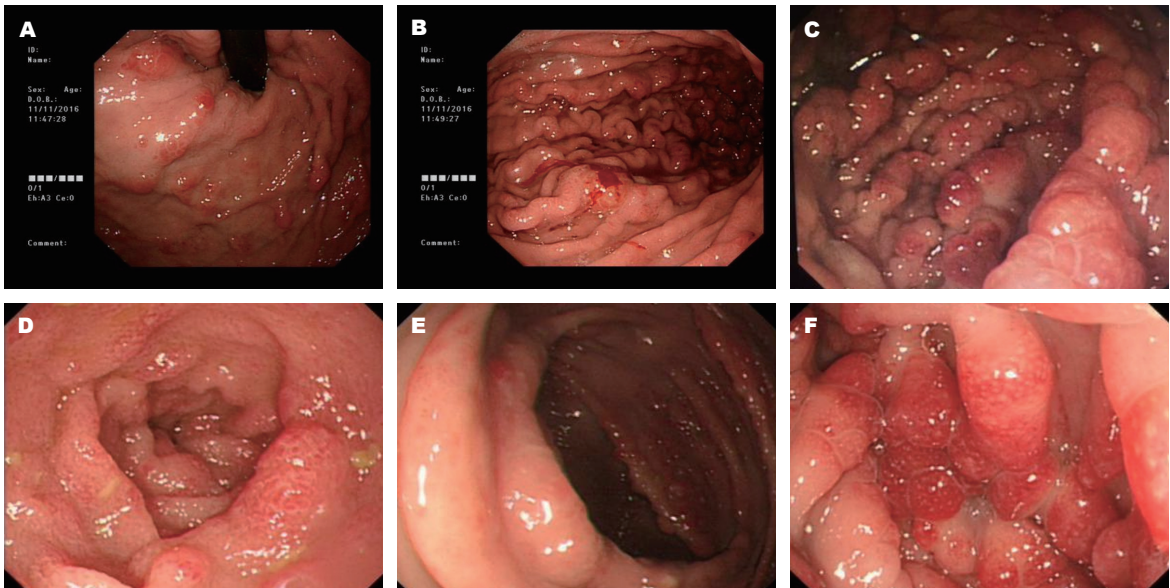


图 1 治疗前胃肠镜表现. A: 胃底多发结节样隆起; B: 胃体散在红色黏膜隆起, 局部黏膜出血; C: 胃体近景观察黏膜病变性质; D: 回肠末端可见黏膜水肿, 局部溃疡形成; E: 回盲部可见多发散在结节样增生, 表面充血; F: 近景观察肠壁黏膜病变情况.

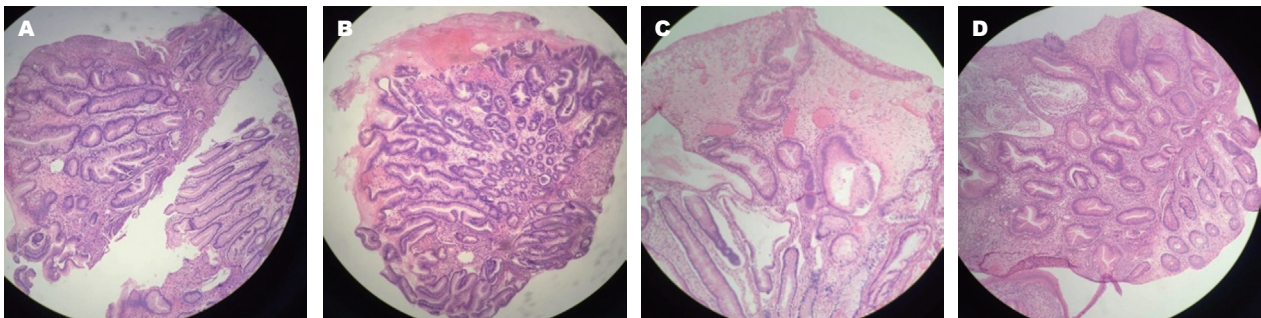


图 2 治疗前胃肠镜病理表现. A: 部分腺体较增生伴轻度不典型性(HE × 100); B: (HE × 40)黏膜呈中度慢性活动性炎, 可见大量炎性细胞浸润; C: 黏膜呈中度慢性活动性炎伴糜烂(HE × 200); D: 可见嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润, 部分腺体呈腺瘤样增生伴轻度不典型增生(HE × 200).



图 3 治疗前后皮肤及指甲表现. A: 指甲剥离脱落; B: 皮肤色素沉着; C: 皮肤色素沉着改善; D: 指甲恢复.

syndrome. 目前国内外共有近500例报道, 临床罕见, 故临床医生容易对其认识不足, 导致漏诊和误诊. 该病男性多于女性, 男女比例为3:2^[2], 国内62例CCS患者, 男女比例为2.5:1; 平均年龄为55.76岁±4.42岁. 病因尚不明确, 有研究表明可能与感染、砷中毒、生长因子缺乏及IgG4等免疫紊乱有关^[3,4].

临床表现以胃肠道多发息肉及外胚层三联征(皮肤色素沉着、毛发脱落、指(趾)甲萎缩脱落)为主^[5]. 胃肠道息肉分布可遍及整个消化道, 以胃、结肠最常见; 息肉呈弥漫分布, 多为无蒂或广基大小不等息肉, 常为数十或数以百计, 息肉黏膜充血水肿明显. 病理学上多表现为慢性炎性改变, 腺体减少, 间质明显水肿, 伴炎性

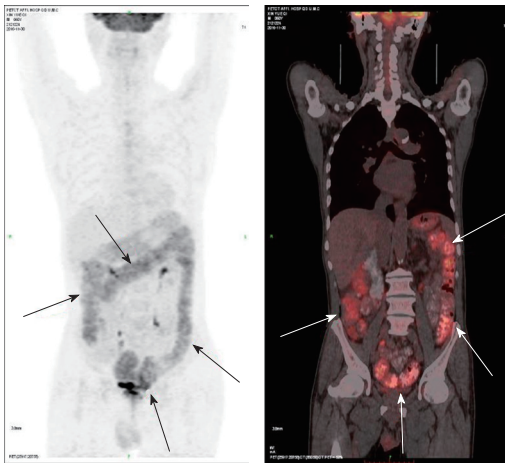


图 4 PET-CT表现. 由箭头指示可见胃壁及肠壁弥漫增厚, 代谢增强.

细胞浸润; 也可为炎性增生性、腺瘤性或幼年性息肉^[6]. 回顾资料发现57/62出现毛发脱落, 59/62出现指甲脱落, 54/62出现皮肤色素沉着. 62例患者, 均行胃肠镜及病理检查, 可见黏膜增粗、息肉样或腺瘤样改变, 其中3/62例患者内镜病理提示为恶性肿瘤, 余均为良性病变, 主要为炎性增生性息肉或腺瘤. 已有文献指出, 随着疾病进展CCS恶变发生率呈现逐渐升高趋势, 组织学研究发现, CCS息肉存在进一步发展为腺瘤及腺癌的趋势^[7], 因此定期随访胃肠镜, 及时监测仍十分必要^[2].

实验室检查可见低蛋白血症、电解质紊乱、低钙血症等. 回顾发现45/62例患者均有低蛋白血症, 其中30例(48.4%)伴有低钾血症、23例(37.1%)伴低钙血症, 多数给予对症营养支持治疗后可缓解, 这与CCS患者病变范围弥漫致吸收不良、纳差导致摄入减少及腹泻等引起丢失过多等有关, 当患者病情得到进一步控制, 多数可得以缓解^[8,9]. 通过回顾研究尚未发现CCS合并肾功能不全患者, 本例患者入院后肾功能异常, 完善检查未发现肾性及肾后性因素导致肾功能异常, 且给予营养支持、充分补液后, 肾功能恢复正常, 考虑患者肾功能不全为肾前性肾功能不全.

临床上CCS诊断依据主要有: (1)中老年人, 男性多见; (2)多无阳性家族史; (3)临床有纳差、腹痛、腹泻等症状; (4)有外胚层病变表现: 皮肤色素沉着、指(趾)甲萎缩、脱发等; (5)全胃肠道多发息肉; (6)病理示息肉有上皮细胞覆盖, 腺体增生呈囊性扩张, 细胞间质水肿并可见炎性细胞浸润^[5]. 本文中报道病例为老年男性, 无既往史及家族史, 临床表现为纳差、味觉减退、腹泻及消瘦, 同时伴有皮肤色素沉着及指(趾)甲脱落萎缩, 胃肠镜提示广泛多发息肉, 病理提示炎症浸润, 符合诊断标准, CCS诊断明确.

目前该病尚无明确治疗方法, 临床治疗主要分为保

守治疗及手术治疗, 保守治疗以营养支持治疗为主, 必要时可辅以小剂量糖皮质激素延缓病情进展^[10]. 外科手术治疗主要针对有严重胃肠道并发症的患者如梗阻、套叠等^[11]. 该患者给予肠外及肠内营养支持治疗等治疗后, 纳差、腹泻缓解, 皮肤色素沉着较前减轻. 回顾显示, 34/62例患者单纯营养支持治疗, 其中共19/34例患者进行随访, 好转15/19, 死亡4/19; 15/62例患者营养支持联合激素治疗, 其中11/15例患者进行随访, 好转9/11, 死亡2/11; 3/62例患者营养支持联合手术治疗, 其中2/3例患者进行随访, 均好转. 通过本例个案报道及回顾性研究可发现, 营养支持为CCS的首要治疗手段, 多数患者可通过营养支持治疗好转. 同时根据患者症状缓解程度, 必要时加用激素或手术治疗.

文章亮点

病例特点

以腹泻、纳差为首发表现, 同时伴有皮肤色素沉着及指甲脱落.

临床诊断

Cronkhite-Canada综合征又称息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征.

鉴别诊断

需与表现为胃肠道广泛息肉、指甲脱落萎缩、色素沉着等疾病鉴别.

实验室诊断

可有低蛋白血症、电解质紊乱等表现, 免疫学指标多无明显异常.

影像学诊断

胃肠镜及影像学检查可见全消化道多发结节样隆起.

病理学诊断

胃肠活检组织可见慢性炎症, 伴有或不伴有轻度不典型增生等.

治疗方法

多以营养支持治疗为基础, 辅以调节肠道微生态药物, 必要时可加用激素治疗.

相关报道

目前针对该病的报道, 多数为个案报道, 辅以文献回顾. 可通过大量文献阅读, 汇总该病病例, 获得病因、发病特征及治疗方面更多证据支持.

经验教训

本例病例诊断明确, 通过基础营养支持及对症支持治疗, 临床症状得到缓解. 但因患者基础疾病较多, 未能完成随访胃肠镜, 获得更进一步预后支持. 后续可根据患者情况进一步完善.

3 参考文献

- 1 Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* 1955; 252: 1011-1015 [PMID: 14383952 DOI: 10.1056/NEJM195506162522401]
- 2 Yashiro M, Kobayashi H, Kubo N, Nishiguchi Y, Wakasa K, Hirakawa K. Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion* 2004; 69: 57-62 [PMID: 14755154 DOI: 10.1159/000076560]
- 3 Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, Kimura T, Yamamoto K, Shiiki H, Kikuchi E, Fukui H. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 791-795 [PMID: 14505136 DOI: 10.1007/s00535-002-1148-6]
- 4 Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* 2007; 75: 96-97 [PMID: 17510553 DOI: 10.1159/000102963]
- 5 Naoshima-Ishibashi Y, Murofushi T. A case of Cronkhite-Canada syndrome with vestibular disturbances. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 558-559 [PMID: 15014948 DOI: 10.1007/s00405-004-0763-7]
- 6 Qiao M, Lei Z, Nai-Zhong H, Jian-Ming X. Cronkhite-Canada syndrome with hypothyroidism. *South Med J* 2005; 98: 575-576 [PMID: 15954520 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000157528.71614.C4]
- 7 Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 327-336 [PMID: 26216651 DOI: 10.1007/s00535-015-1107-7]
- 8 花秀梅, 柏建安, 魏亚玲, 何娜, 汤琪云. 胃肠道息肉为特征 Cronkhite-Canada综合征临床分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 203-205 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.014]
- 9 高汉青, 韩静, 孙淑珍, 马怡晖. Cronkhite-Canada综合征1例临床病理分析. *胃肠病与肝病* 2018; 27: 452-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.04.023]
- 10 Nakayama M, Muta H, Somada S, Maeda T, Mutoh T, Shimizu K, Suehiro Y, Hisano T, Kurita R, Shiraishi T, Mori M, Yoshikawa Y, Tsunetomi N, Uchida A, Tani K. Cronkhite-Canada syndrome associated with schizophrenia. *Intern Med* 2007; 46: 175-180 [PMID: 17301512]
- 11 Hanzawa M, Yoshikawa N, Tezuka T, Konishi K, Kaneko K, Akita Y, Mitamura K, Tsunoda A, Takada M, Kusano M. Surgical treatment of Cronkhite-Canada syndrome associated with protein-losing enteropathy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 932-934 [PMID: 9678383]

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》正文要求

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

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*-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), *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*v*; (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》要求所有署名人名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

