

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 8 月 18 日 第 24 卷 第 23 期 (Volume 24 Number 23)



23 / 2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

庾必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜满副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副教授
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任技师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师

庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副教授
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樛主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李妹副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员

吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任医师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年8月18日 第24卷 第23期 (总第535期)

述评

3439 乙型肝炎母婴阻断策略

孙维会, 赵尚飞, 赵波, 辛永宁

3445 胆管消失综合征的再认识

陈芳, 涂相林

3454 肠肝轴-肝病防治中的重要目标

张真玲, 段志军

3461 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状

王卫东, 林杰

3468 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药

雷招宝

基础研究

3476 miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制

庄伟

3482 獐牙菜苦苣对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用

卫双连, 汪杰, 李德民

3488 自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀

临床研究

3495 HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义

梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳

文献综述

3502 中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展

陈璇, 唐志鹏

研究快报

3508 按部选穴针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉

临床经验

3517 替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍

3523 非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化

颜展, 陈飞群

3529 新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响

宋健, 李静, 郑惠

3533 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英

附 录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志 谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3453 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3484 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3481 《世界华人消化杂志》栏目设置
3494 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3501 《世界华人消化杂志》正文要求
3528 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3516 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云南大道553号, 丰城市人民医院药剂科. 从事医院药学工作36年, 有药品管理、药品调剂、药物制剂、临床药学、药事管理等多学科的专业历练. 现主要从事药品不良反应监测与临床合理用药工作. 1986年至今共在《中国医院药学杂志》、《中国新药杂志》、《药物不良反应杂志》等国内知名药学期刊发表论文355篇, 主编药学专著2部, 主持和指导医院年轻医务人员开展科研课题十余项, 获得科技进步奖3项. 现主要研究领域“质子泵抑制剂的不良反应及其临床合理用药”. 目前是《药物不良反应杂志》和《世界华人消化杂志》编委. 为医院培养更多的年轻药学专业人才是其毕生追求.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-08-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 23 August 18, 2016

EDITORIAL

- 3439 Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B

Sun WH, Zhao SF, Zhao B, Xin YN

- 3445 Revaluation of vanishing bile duct syndrome

Chen F, Tu XL

- 3454 Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases

Zhang ZL, Duan ZJ

- 3461 Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status

Wang WD, Lin J

- 3468 Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors

Lei ZB

BASIC RESEARCH

- 3476 MiR-155-5p inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4

Zhuang W

- 3482 Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage

Wei SL, Wang J, Li DM

- 3488 Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice

Xu RR, Wu YY, Zhou L, Wang BM, Zheng RX

CLINICAL RESEARCH

- 3495 Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma

Liang XY, Li Y, Ma YQ, Zhang ZM, He YL

REVIEW

- 3502 Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia

Chen X, Tang ZP

RAPID COMMUNICATION

- 3508 Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesis

Chen XL, Liu L, Wen QQ, Li P, Wang Y, Wei XR, Yue ZH

CLINICAL PRACTICE

- 3517 Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

Shen ML, Xu HT, Ju HF, Xian JC, Yang XZ

- 3523 Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD

Yan Z, Chen FQ

- 3529 Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases

Song J, Li J, Zheng H

- 3533 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver

Zhang YF, Zhao ZF, Li ZH, Qi HB, Guo SQ, Zhu CY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 23 August 18, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 18, 2016

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 OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

乙型肝炎母婴阻断策略

孙维会, 赵尚飞, 赵波, 辛永宁

孙维会, 赵波, 青岛市城阳人民医院感染性疾病科 山东省
青岛市 266108

赵尚飞, 青岛大学医学院 山东省青岛市 266008

辛永宁, 青岛市市立医院消化科 山东省青岛市 266001

孙维会, 副教授, 副主任医师, 主要从事传染病临床与教学研究.

基金项目: 青岛市城阳区科技局计划基金资助项目, No. 2013016.

作者贡献分布: 本文由孙维会、赵尚飞及赵波完成; 辛永宁负责
审核.

通讯作者: 孙维会, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 266108,
山东省青岛市城阳区长城路600号, 青岛市城阳人民医院感染
性疾病科. sunt2009@126.com
电话: 0532-80657102

收稿日期: 2016-04-06

修回日期: 2016-04-29

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-08-18

Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B

Wei-Hui Sun, Shang-Fei Zhao, Bo Zhao, Yong-Ning Xin

Wei-Hui Sun, Bo Zhao, Department of Infectious Diseases,
Qingdao Chengyang District People's Hospital, Qingdao
266108, Shandong Province, China

Shang-Fei Zhao, Medical College of Qingdao University,
Qingdao 266008, Shandong Province, China

Yong-Ning Xin, Department of Gastroenterology, Qingdao
Municipal Hospital, Qingdao 266001, Shandong Province,
China

Supported by: Fund of Science and Technology Bureau
of Chengyang District of Qingdao, No. 2013016.

Correspondence to: Wei-Hui Sun, Associate Professor,
Associate Chief Physician, Department of Infectious
Diseases, Qingdao Chengyang District People's Hospital,

600 Changcheng Road, Chengyang District, Qingdao
266108, Shandong Province, China. sunt2009@126.com

Received: 2016-04-06

Revised: 2016-04-29

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-08-18

Abstract

Mother-to-child transmission is the main way of hepatitis B virus (HBV) infection. Thus, blocking mother-to-child transmission is an important means to control the epidemic of HBV. However, the management of pregnant women with HBV still has many problems, such as the lack of uniform guidelines on the treatment. Although passive-active immunoprophylaxis, including hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B virus vaccine, is widely used at birth to interrupt HBV transmission, mother-to-child transmission of HBV still occurs in some infants. In recent years nucleoside analog has been widely used in clinical practice. This paper summarizes and analyzes a variety of programs of blocking mother-to-child transmission, aiming to make strategies to prevent mother-to-child transmission of HBV more standardized and effective.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Antiviral agents

Sun WH, Zhao SF, Zhao B, Xin YN. Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3439-3444
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3439>

背景资料

目前对新生儿采用乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)和乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)的主-被动免疫措施是预防乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)母婴传播的有效措施. 但即使采取了上述联合免疫策略, HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有部分感染HBV. 核苷类药物阻断HBV母婴传播也逐步应用于临床.

同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科; 程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科

■ 研发前沿

对新生儿采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施已广泛应用于预防HBV母婴传播, 但是HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有部分感染HBV. 联合免疫与抗乙型肝炎病毒药物联合可更有效阻断乙型肝炎母婴传播.

摘要

母婴传播是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的主要传播方式, 阻断母婴传播是控制乙型肝炎流行的重要手段. 然而目前妊娠期乙型肝炎管理尚存在诸多问题, 如缺乏有关母婴乙型肝炎诊治的统一指南策略等. 尽管目前我国对新生儿采取注射乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗的主-被动联合免疫来阻断母婴传播, 但仍有新生儿感染HBV. 近年来随着抗HBV药物的使用, 人们积累了核苷类药物阻断乙型肝炎母婴传播的成功经验. 本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 旨在使母婴传播的阻断策略更加规范有效.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 母婴传播; 抗病毒药物

核心提示: 母婴传播是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的主要传播方式, 阻断母婴传播是控制乙型肝炎流行的重要手段. 本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 旨在使HBV母婴传播的阻断策略更加规范有效.

孙维会, 赵尚飞, 赵波, 辛永宁. 乙型肝炎母婴阻断策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3439-3444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3439.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3439>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球最常见的传染病之一, 在全世界3.5亿感染HBV的患者中, 每年约有100万人因HBV导致的肝衰竭、肝硬化及肝癌而死亡^[1,2]. 其中, 女性感染者约为1.5-1.7亿, 约5%的妊娠女性为慢性HBV感染者^[3,4]. 在我国, 现有约9300万慢性HBV感染者, 其中约2000万为慢性乙型肝炎患者^[5]. 母婴传播是HBV感染的主要途径, 由于婴幼儿时期HBV感染常易形成慢性感染, 因此做好妊娠期HBV感染的预防与管理对于阻断HBV母婴传播、降低慢性感染率至关重要^[6-9]. 随着我国放开二胎政策, 将有许多HBV携带的育龄女性有生育需求, 这些育龄女性构成围产期传播的病毒库, 可能会增加HBV传播的风险. 然而目前妊娠期乙型肝炎管理尚存在

诸多问题, 如缺乏有关母婴乙型肝炎诊治的统一指南策略, 缺乏大量的临床随机试验数据评估妊娠期抗病毒治疗的安全性及有效性等. 在采取联合免疫以前, HBeAg阳性母亲生产的婴儿高达80%-90%将成为慢性HBV感染^[10,11]. 随着乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)的使用, 母婴传播的几率逐年降低. 目前, 对新生儿采用HepB和乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)的主-被动免疫措施已广泛应用于临床, 是预防HBV母婴传播最为安全有效的措施. 但是, 即使采取了上述联合免疫策略, HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有5%-15%感染HBV^[12,13]. 近年来随着抗乙型肝炎病毒药物的临床使用, 人们逐渐积累了核苷类药物用于阻断HBV母婴传播的成功经验, 实现完全HBV母婴阻断的目标已近实现.

1 免疫阻断HBV母婴传播策略

1.1 HBV产前准备及筛查 健康宣教是育龄期HBsAg阳性妇女能否成功阻断母婴垂直感染的关键. 对于备孕或已怀孕女性进行乙型肝炎有关科普知识宣教, 内容需包括疾病分期、自然病史、血清学标志物含义、传播感染及病情加重风险等^[14]. 此外, 医生还应向患者解释在早孕期和晚孕期使用抗病毒药物治疗的可能性、药物选择问题、预防措施及母乳喂养的利弊, 与孕妇协商合理的分娩方式, 并制定计划, 提高依从性. 在围产期阶段, 应切实落实母亲治疗随访时间表及婴儿疫苗接种计划. 产后阶段需解决产妇产后继续治疗与病情复发及婴儿感染情况监测的问题. 美国预防医学工作组(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)在2004年明确提出, 强烈推荐孕妇在首次产检时接受HBV产前筛查. 中华医学会妇产科学分会产科学组于2015年制定的《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》明确指出, 所有孕妇均需产前筛查乙型肝炎血清学标志物^[15]. 慢性HBV感染妇女计划妊娠前, 首先应由专业医师评估其肝脏的功能: 若肝功能始终正常, 可正常妊娠; 若肝功能异常, 经治疗恢复正常, 且停药6 mo以上复查肝功仍正常者, 则可妊娠. 另外, 孕前及产前检查HBeAg和HBV DNA载量来判断母婴传播的风险. 出于HBV母婴传播风险的考虑, HBV感染的妇女孕早期尽量避免行产科有创操作及检查^[16].

■ 相关报道

目前国内外研究一般建议在妊娠中、晚期使用抗病毒药物进行抗病毒治疗, 但也有部分学者建议将抗病毒时间提前, 可于妊娠12 wk给予抗病毒治疗, 但是由于目前缺乏大样本量数据, 故有效及安全性有待进一步确定.

1.2 新生儿联合免疫策略 若不采取任何干预措施, HBsAg阳性孕妇生产的新生儿约40%-90%感染HBV, 发展为慢性HBV感染的风险为90%^[17,18]. 采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施可有效阻断HBV的母婴传播. 如果对HBsAg、HBeAg阳性孕妇的新生儿在出生后24 h内接种HepB和HBIG, 阻断HBV母婴传播的概率可达85%-95%; 对HBsAg阳性、HBeAg阴性孕妇的新生儿保护率为98%-100%^[19-22]. 2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》针对HBV母婴传播的阻断策略, 建议对HBsAg阳性产妇的新生儿同时接种HepB和HBIG^[4,5]. 我国目前已开展孕妇产前HBsAg筛查的地区或医院, 对HBsAg阳性孕妇的新生儿多按照该建议进行接种.

中华医学会妇产科学分会产科学组制定的《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》建议早产儿^[15]: 若出生体质量 ≥ 2000 g, 可无需特别处理; 若体质量 < 2000 g, 应等体质量达2000 g后, 给予注射第1针乙型肝炎疫苗, 然后1-2 mo后再按0、1、6 mo 3针方案执行. 孕妇HBsAg阴性时, 若早产儿身体状况良好, 则按上述处理; 若健康状况不好, 应先治疗相关疾病后再给予疫苗注射. 孕妇HBsAg阳性时, 无论早产儿健康状况如何, 应在12 h内给予注射1针HBIG, 然后分别在出生后24 h内、3-4 wk、2-3 mo、6-7 mo给予注射乙型肝炎疫苗, 并密切随访. 当其他家庭成员HBsAg阳性时, 如果新生儿与其密切接触, 就必须注射HBIG, 如果不密切接触, 可不必注射.

2 抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略

2.1 抗病毒药物阻断HBV母婴传播的时机选择 根据感染HBV的孕妇情况制定不同的治疗策略. 区分孕妇是HBsAg、HBeAg和HBV DNA阳性的HBV感染者, 抑或是HBsAg阳性、HBeAg和HBV DNA阴性的孕妇; 还要区别孕妇是慢性乙型肝炎患者(肝炎发作), 抑或是慢性HBV感染和非活动性HBsAg携带者. 对于病毒携带的孕妇, 还要区别是高病毒载量, 亦或是低病毒载量的携带者.

2.1.1 慢性乙型肝炎孕妇: 2015年《慢性乙型肝炎防治指南》提出妊娠期间乙型肝炎发作的孕妇, 应该及时进行抗病毒治疗, 而不是需要观察或评价风险^[5]. 及时的抗病毒治疗, 可以降

低新生儿HBV感染的风险, 还可以避免由于肝炎发作出现肝功能衰竭从而对孕妇造成危险^[23]. 抗病毒药物可选择替比夫定或替诺福韦, 治疗时间及停药同一般的慢性乙型肝炎患者^[24]. 从药物的可及性及成本效益而言, 目前国内报道文献使用主要是替比夫定. 因为替诺福韦目前在我国刚刚上市, 在许多省份尚未进入或正在进入招标目录, 加之价格高, 目前在中国远未普及应用.

2.1.2 慢性HBV感染孕妇: 如果HBeAg阳性且为高病毒载量, 尽管孕妇没有肝炎发作, 但其所产新生儿联合免疫阻断失败率较高^[25-27]. 因此, 在妊娠中、晚期应该进行抗病毒治疗, 目的主要是为了降低新生儿HBV的感染. 对于病毒载量的要求, 亚太肝病学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)的乙型肝炎指南建议HBV DNA $> 10^6$ IU/mL^[28,29]. 由于宫内感染等因素影响阻断效果, 有学者建议将抗病毒时间提前, 由于目前缺乏大样本量数据, 故有效性及安全性有待进一步确定^[30-32].

2.2 阻断HBV母婴传播的抗病毒药物的选择 国内外研究均已证实HBV母婴传播率与母亲HBV DNA水平正相关, 降低母亲HBV DNA水平, 就意味着降低新生儿感染风险, 这也是核苷(酸)类药物用于阻断HBV母婴传播的理论基础^[33]. 核苷(酸)类药物抗病毒治疗在妊娠期的安全性数据, 主要参考了全球艾滋病患者母婴阻断计划中的妊娠妇女接受替诺福韦和/或拉米夫定治疗所获得的人类安全性数据. 根据美国抗反转录酶药物妊娠登记处(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)发布的抗反转录酶药物在妊娠妇女中的使用情况和新生儿出生缺陷(neonate birth defects, NBD)的数据显示, 妊娠早期和中晚期暴露于上述药物的孕妇, 其NBD的发生率与同期美国疾病控制中心(Centers of Disease Control, CDC)报道的总体人群NBD之间的差异无统计学意义^[34]. 另外目前国内大量替比夫定在乙型肝炎母婴阻断中的报告数据也未发现NBD与正常人群有统计学差异^[35-38]. 根据药物对妊娠妇女的安全程度, 美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)将药物分为5类, 妊娠期间孕妇可使用B类以上药物. 目前抗乙型肝炎病毒药物只有替比夫定、替诺福韦为妊娠B类^[39-41]. 干扰素、恩替卡韦、阿德福韦为妊娠C类, 对

■ 创新盘点

本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 包括产前准备及筛查、新生儿联合免疫策略、抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略、HBV感染产妇产后应对策略、分娩方式对阻断HBV母婴传播的影响, 旨在使母婴传播的阻断策略更加规范有效.

应用要点

免疫阻断HBV母婴传播与抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略联合实施, 将更有效的阻断乙型肝炎母婴传播, 为将来消灭乙型肝炎带来希望。

胎儿发育有不良影响或致畸作用, 不建议孕妇使用^[42]。拉米夫定属于C类药, 但妊娠早、中、晚期用于预防HIV母婴传播时, 不增加新生儿出生缺陷^[15]。2015年《慢性乙型肝炎防治指南》提出若干干扰素使用期间意外怀孕应建议终止妊娠, 备孕女性在干扰素停用6 mo后可怀孕, 干扰素治疗期间应注意避孕^[15]。欧洲肝病研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)制定的乙型肝炎指南指出如果意外妊娠时孕妇正在服用C类的药物如阿德福韦酯或恩替卡韦, 这时均应停止原治疗方案, 转换为妊娠B类药物如替诺福韦、替比夫定等, 其中替诺福韦强效、高耐药屏障可作为首选^[29,43,44]。由于拉米夫定的高耐药风险, 替比夫定或替诺福韦可作为阻断HBV母婴传播的抗病毒药物首选^[45-47]。

3 HBV感染产妇产后应对策略

产后停药时机及哺乳等问题目前还没有完全达成共识, 许多争议尚需进一步研究。例如, 由于担心产后立即停药会导致孕妇肝炎发作, 一般建议产后1-3 mo停药, 但这样又会影响到产后哺乳^[48]。还有专家建议, 口服替诺福韦的孕妇可以哺乳, 而一些指南则推荐口服药物期间最好不哺乳。由于替比夫定的有效蓄积半衰期为大约15 h, 终末消除半衰期为40-49 h, 以原形完全由尿排出大约100 h, 因此理论上可以在孕妇分娩前100 h停药后可哺乳^[49]。

4 分娩方式对阻断HBV母婴传播的影响

一旦发生HBV母婴垂直传播, 90%的感染新生儿将成为慢性感染者。因此, 产科医生应充分评估孕妇分娩方式及其风险。然而, 关于HBV感染孕妇实施剖宫产是否降低新生儿HBV感染率, 研究结果并不一致^[50-53]。2015年版《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》明确指出, 剖宫产分娩不能减少母婴传播, 不能以阻断HBV母婴传播为目的而选择剖宫产分娩^[15]。

5 结论

母婴传播是HBV感染的主要传播途径, 目前我国育龄期妇女的慢性HBV感染率达7.18%。育龄期妇女如此高的HBV感染率带来的问题之一就是增加了HBV母婴垂直传播的机会。感染HBV时的年龄是影响慢性化的最主要因素, 婴儿感染HBV常常导致慢性化。目前, 对新生儿

采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施是预防HBV母婴传播的有效措施, 但是HBsAg阳性孕妇所生的婴儿仍有5%-15%感染HBV。抗乙型肝炎病毒药物的选择, 首先要考虑孕产妇和胎儿的安全性, 也要考虑药物的有效性。免疫阻断HBV母婴传播与抗病毒药物阻断HBV母婴传播的策略联合实施, 将更有效的阻断乙型肝炎母婴传播, 为将来消灭乙型肝炎带来希望。

6 参考文献

- 1 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age. *Hepatol Int* 2009; 3 Suppl 1: 24-31 [PMID: 19669243 DOI: 10.1007/s12072-009-9142-1]
- 2 Wen WH, Lai MW, Chang MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 317-330 [PMID: 26566769 DOI: 10.1586/17474124.2016.1120667]
- 3 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]
- 4 Zhang L, Xu A, Yan B, Song L, Li M, Xiao Z, Xu Q, Li L. A significant reduction in hepatitis B virus infection among the children of Shandong Province, China: the effect of 15 years of universal infant hepatitis B vaccination. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e483-e488 [PMID: 19939719 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.08.005]
- 5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 1-18
- 6 Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, Xu DZ, Men K, Zhang JX, Cui HC, Yan YP. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience. *J Med Virol* 2011; 83: 791-795 [PMID: 21360547 DOI: 10.1002/jmv.22043]
- 7 Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legard-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1773-1781 [PMID: 24046310 DOI: 10.1093/cid/cit601]
- 8 Lao TT, Leung TY, Chan HL, Wong VW. Effect of pregnancy on the activity and infectivity of hepatitis B virus in women with chronic hepatitis B infection. *Hong Kong Med J* 2015; 21 Suppl 7: S4-S7 [PMID: 26908264]
- 9 Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
- 10 Zhou YH, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 98-102 [PMID: 19187625]
- 11 Bacq Y, Gaudy-Graffin C, Marchand S. [Prophylaxis of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus]. *Arch Pediatr* 2015; 22: 427-434 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]

- 25725975 DOI: 10.1016/j.arcped.2014.12.017]
- 12 Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; 142: 773-781.e2 [PMID: 22198276 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.035]
 - 13 Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012; 19: e18-e25 [PMID: 22239517 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x]
 - 14 张雪峰. 乙型肝炎病毒母婴传播阻断策略. *中华实用儿科临床杂志* 2014; 29: 1051-1054
 - 15 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版). *中华围产医学杂志* 2015; 18: 321-325
 - 16 Bzowej NH. Optimal Management of the Hepatitis B Patient Who Desires Pregnancy or Is Pregnant. *Curr Hepat Rep* 2012; 11: 82-89 [PMID: 22707918 DOI: 10.1007/s11901-012-0130-x]
 - 17 Rajbhandari R, Barton K, Juncadella AC, Rubin AK, Ajayi T, Wu Y, Ananthakrishnan AN, Chung RT. Discontinuity of care for mothers with chronic hepatitis B diagnosed during pregnancy. *J Viral Hepat* 2016; 23: 561-568 [PMID: 26940754 DOI: 10.1111/jvh.12524]
 - 18 Zhang Z, Chen C, Li Z, Wu YH, Xiao XM. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12056-12061 [PMID: 25232243 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12056]
 - 19 蒋小仙, 黄文豹, 吴旻, 潘韵峰, 厉慧琴, 金洁. 妊娠中期慢性乙型肝炎抗病毒治疗的疗效及安全性分析. *中华临床感染病杂志* 2015; 8: 238-242
 - 20 Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 355-372, viii [PMID: 21601784 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.005]
 - 21 Cheung KW, Seto MT, Lee CP. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 400 [PMID: 23665183 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.019]
 - 22 Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 24-30 [PMID: 23485519 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.015]
 - 23 窦晓光, 丁洋, 盛秋菊. 乙型肝炎病毒携带孕妇口服核苷(酸)类似物阻断其母婴传播共识与挑战. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 89-92
 - 24 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 520-526 [PMID: 22343511 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.019]
 - 25 Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016; 77: 32-39 [PMID: 26895227 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.003]
 - 26 Chen J, Yan L, Zhu FC, Liu JX, Li RC, Wang FZ, Li J, Zhuang H. Amino acid polymorphism in the reverse transcriptase region of hepatitis B virus and the relationship with nucleos(t)ide analogues treatment for preventing mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 2014; 86: 1288-1295 [PMID: 24777553 DOI: 10.1002/jmv.23948]
 - 27 Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Zhang L, Zhang H, Liu X. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1161-1168 [PMID: 24699981 DOI: 10.1007/s00431-014-2305-7]
 - 28 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
 - 29 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
 - 30 陈川英, 涂相林, 程全红, 陈芳, 戴颖, 龚芳华, 林学. 慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒治疗的疗效及母婴阻断的临床观察. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 9-12
 - 31 孙维会, 马磊, 郝岸华, 柳维林, 宋明全, 李明, 辛永宁. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果与安全性评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 180-183
 - 32 周岳进, 郑金莉, 潘华将, 卢成鸿. 替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者生育子女远期疗效与安全性. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 573-576
 - 33 Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, Spyer M, Tumukunde D, Nathoo K, Munderi P, Kyomugisha H, Hakim J, Grosskurth H, Gilks CF, Walker AS, Musoke P. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001217 [PMID: 22615543 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001217]
 - 34 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 410-413 [PMID: 21471948]
 - 35 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-1221 [PMID: 21703206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032]
 - 36 韩国荣, 江红秀, 王根菊, 岳欣, 王翠敏, 阙乃颖, 吴岷岷. 替比夫定对乙型肝炎病毒高载量孕妇母婴传播的阻断效果及其安全性. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 201-205
 - 37 Liu M, Cai H, Yi W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire

■名词解释

慢性HBV感染: 是指HBsAg阳性持续6 mo以上。如果肝功能正常, 称为慢性HBV携带; 如果肝功能异常, 且排除其他原因, 则诊断为慢性乙型肝炎; 乙型肝炎母婴阻断: 是指通过分娩前、分娩时和分娩后采取一系列措施对新生儿进行保护以减少感染HBV机会的方法。

■ 同行评价

乙型肝炎的母婴垂直传播是HBV感染和流行的主要原因, 本文综述了母婴HBV垂直传播阻断的策略, 对于指导临床阻断HBV母婴传播有一定的意义。

- pregnancy. *J Viral Hepat* 2013; 20 Suppl 1: 65-70 [PMID: 23458527 DOI: 10.1111/jvh.12066]
- 38 Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, Yang YF. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 754-762 [PMID: 25641421 DOI: 10.1111/jvh.12379]
- 39 Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40: 31-48 [PMID: 20156298 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00597.x]
- 40 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S25-S29 [PMID: 19465706 DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06]
- 41 Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, Tang X, Wu M. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2211-2218 [PMID: 22314409 DOI: 10.1007/s10096-012-1557-2]
- 42 Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 366-381 [PMID: 25755458 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.09.001]
- 43 Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, Holdaway S, Samarasinghe D, Jackson K, Locarnini SA, Levy MT. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014; 61: 502-507 [PMID: 24801414 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.038]
- 44 Su WJ, Chen HL, Chang MH. Breakthrough hepatitis B Virus (HBV) infection from mother-to-infant transmission is the key problem hindering HBV eradication. *J Infect Dis* 2013; 208: 1036-1037 [PMID: 23788725 DOI: 10.1093/infdis/jit279]
- 45 Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 25227594 DOI: 10.1002/hep.27034]
- 46 韩国荣, 丁祎. 慢性乙型肝炎育龄妇女及孕妇的抗病毒治疗指征与时机的选择. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 806-809
- 47 Tsai PJ, Chang A, Yamada S, Tsai N, Bartholomew ML. Use of tenofovir disoproxil fumarate in highly viremic, hepatitis B mono-infected pregnant women. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2797-2803 [PMID: 24898100 DOI: 10.1007/s10620-014-3230-3]
- 48 彭劫, 侯金林. 妊娠与抗乙型肝炎病毒治疗的现状与管理. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 236-238
- 49 Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, Hu Y. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 2013; 8: e55303 [PMID: 23383145 DOI: 10.1371/journal.pone.0055303]
- 50 Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, Zhou YH. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 119 [PMID: 23706093 DOI: 10.1186/1471-2393-13-119]
- 51 Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5042-5046 [PMID: 20976840 DOI: 10.3748/wjg.v16.i40.5042]
- 52 王慧华, 王正平. 联合免疫的娩出方式对乙型肝炎病毒母婴传播影响的Meta分析. *中华预防医学杂志* 2010; 44: 221-223
- 53 Hu Y, Dai X, Zhou YH, Yang H. A knowledge survey of obstetrics and gynecology staff on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 391-397 [PMID: 23669428 DOI: 10.3855/jidc.2915]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胆管消失综合征的再认识

陈芳, 涂相林

陈芳, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院肝三科
江西省南昌市 330002

涂相林, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院感染
一科 江西省南昌市 330002

涂相林, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事病毒性肝炎慢
性化、肝硬化、药物性肝损害的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈芳与涂相林共同完成.

通讯作者: 涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 330002, 江西省南
昌市洪都中大道167号, 南昌市第九医院感染一科.
tuxl_01@163.com
电话: 0791-88499600

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-11
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-18

Revaluation of vanishing bile duct syndrome

Fang Chen, Xiang-Lin Tu

Fang Chen, Third Department of Liver Diseases, the
Affiliated Infectious Hospital of Nanchang University
and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang 330002,
Jiangxi Province, China

Xiang-Lin Tu, First Department of Infectious Diseases,
the Affiliated Infectious Hospital of Nanchang University
and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang 330002,
Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiang-Lin Tu, Chief Physician,
First Department of Infectious Diseases, the Affiliated
Infectious Hospital of Nanchang University and the Ninth
Hospital of Nanchang, 167 Hongdu Middle Avenue,
Nanchang 330002, Jiangxi Province,
China. tuxl_01@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-11
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-18

Abstract

Vanishing bile duct syndrome (VBDS) can result from multiple etiologies, including congenital and genetic diseases, ischemic causes, neoplastic disorders, infections, immune disorders, drugs, idiopathic adulthood ductopenia (IAD) and so on. Recently, lymphoma, HIV/AIDS and drugs were identified to be major etiologies in the reported cases, some of which presented complex clinical course and were contributed by more than one etiological factor. Hepatic biopsy must be done for the diagnosis of VBDS and immunohistochemical staining for cytokeratin 7 (CK7) and CK19 has contributed to the establishment of diagnosis of VBDS. VBDS can be usually treated with symptomatic and supportive therapy, etiological therapy, liver transplantation, ursodeoxycholic acid and immunosuppressive agents. Glucocorticoids can be tried to switch to mycophenolate mofetil or tacrolimus when their effects are poor or side effects are severe. Severe cases ought to receive multimodality therapy besides plasmapheresis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vanishing bile duct syndrome; Etiology; Diagnosis; Therapy

Chen F, Tu XL. Revaluation of vanishing bile duct syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3445-3453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/fu11/v24/i23/3445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3445>

摘要

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome,

■背景资料

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)最早见于婴幼儿肝内胆道闭锁以及相关的儿科肝脏疾病,以后不断发现许多病因可以引起VBDS,自从Sherlock系统提出VBDS概念以来,VBDS的病因不断得到补充完善,对病因的了解有助于对VBDS的早期诊断和治疗有重要意义.

■同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

■ 研发前沿

VBDS病因较多且复杂, 有的病例可能有两个以上的因素参与, 尤其是重症病例. 治疗目前仍然是难点, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)无应答时免疫抑制剂的选择, 重症病例的综合治疗措施都有待于临床研究和经验总结.

VBDS)病因较多, 主要有先天性和遗传性疾病、缺血缺氧、肿瘤、感染、免疫紊乱、药物、特发性成人肝内胆管缺失症等因素. 近年报道比较多的病因是淋巴瘤、HIV感染/AIDS和药物, 有些VBDS病例较复杂, 可能不止一种因素参与. VBDS的诊断需要肝脏组织学检查, 肝组织角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和CK19免疫组织化学检查有助于提高VBDS诊断的可靠性. VBDS的治疗主要是对症支持治疗、病因治疗、肝移植、熊去氧胆酸和免疫抑制剂的应用, 糖皮质激素疗效不好或不良反应明显时可以试换用吗替麦考酚酯或他克莫司, 重症病例强调包括血浆置换的综合治疗.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管消失综合征; 病因学; 诊断; 治疗

核心提示: 近年来不断有胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)病例报道, 病因主要是淋巴瘤、人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病和药物, 肝组织角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和CK19免疫组织化学检测有助于提高VBDS诊断的可靠性. 熊去氧胆酸仍然是治疗VBDS相对有效的药物.

陈芳, 涂相林. 胆管消失综合征的再认识. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3445-3453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3445>

0 引言

肝内胆管缺乏和肝内胆管发育不良最早见于婴幼儿肝内胆道闭锁以及相关的儿科肝脏疾病的描述^[1,2], 后来发现许多原因可以导致肝内胆管缺乏或消失, Sherlock^[3]真正系统提出胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)概念, 其对VBDS的病因学进行了归纳分类. 由于VBDS病因较多, 临床表现缺乏特异性, 在我国肝穿刺组织活检术没有广泛开展, 因此, 有必要加强对VBDS的认识. 自从VBDS的概念被提出以来, 临床上不断有VBDS病例的报道. 本文就VBDS的相关进展进行综述, 旨在进一步提高对VBDS的认识, 为临床诊疗提供帮助.

1 病因学

由于VBDS缺乏临床特异性, 因此, 找出病因是

诊断和治疗的关键. 下面就VBDS的可能病因进行叙述.

1.1 先天性和遗传性疾病 先天性和遗传性疾病出现胆管缺失原因复杂, Reau等^[4]的分类方法有参考价值. 胆管发育过程障碍往往表现为新生儿胆汁淤积(neonatal cholestasis, NC). 但NC的原因多种多样, 其中胆道闭锁是NC的重要原因^[5], 但是, 要鉴别NC中的胆道闭锁患者是一件比较困难的事情, 尽管有研究^[6]显示没有一个敏感性和特异性比较好的临床特征供临床使用, 但在最近, 有应用以肝胆亚氨二醋酸(hepatobiliary iminodiacetic acid, HIDA)扫描为基础的诊断推导方法在排除胆道闭锁有帮助^[7]. 在遗传性疾病中, Alagille Syndrome属于遗传性疾病中的综合征类型, 诊断仍然是临床的难点. 最近有研究^[8]提示, 角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)有助于鉴别Alagille Syndrome的胆管缺失.

1.2 缺血缺氧 肝移植后出现VBDS的病例大多数见于早期报道. 尽管肝移植后VBDS的原因有很多, 但肝移植手术本身引起的肝动脉血流减少、移植植物抗宿主排斥反应导致的肝脏内动脉闭塞、肝动脉炎等导致胆管损伤乃至VBDS^[9]. 肝移植后的门静脉腔变小、门静脉血流减少也与缺血性胆管损伤有关^[10,11]. 胆道缺血缺氧还与供肝的冷缺血时间和/或热缺血时间过长、慢性排斥反应等有关. 一项单中心研究^[12]也发现, 无论是冷缺血时间还是热缺血时间, 都是肝移植后胆管损伤的独立危险因素. 胆道系统的缺血缺氧可引起胆道上皮细胞缺血性坏死和胆管生成障碍, 最终导致VBDS.

1.3 肿瘤因素 自从Hubscher等^[13]报道何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)伴有肝内胆汁淤积和VBDS现象以来, 以后陆续有较多的相关病例被报道^[14]. VBDS一般在HL被诊断以后出现, 有的甚至是在尸检时发现, 肝内胆汁淤积和VBDS有时被当作HL的临床表现之一. 但是有的HL最先出现的却是VBDS的临床表现, 过后才诊断HL^[15,16], 这容易对临床治疗造成影响. 有临床病例报道显示^[17-20]: 伴有VBDS的HL患者, 在HL经过成功治疗以后, VBDS也得到改善和逆转, 因此, 对于HL相关的VBDS, 及时治疗原发病是关键.

较早就有报道非何杰金氏淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL)存在VBDS现象,

■ 相关报道

Sherlock于1987年在《Lancet》上提出VBDS概念是里程碑式的, 到2008年, Reau在《Clinics in Liver Disease》上系统地完善了VBDS的概念、病理、病因、临床表现和治疗, 对临床VBDS的诊疗起到了指导作用。2014年贾继东教授等在《肝脏》杂志上发表了VBDS病因学诊断及预后进展和药物相关VBDS诊断及治疗进展的综述, 对我国临床医生认识理解VBDS大有帮助。

患者均存在多种基础疾病, 治疗效果都不理想^[21,22]。后来报道的1例NHL病例, 经过几个疗程化疗, 病情得到缓解^[23], VBDS也得到了改善。上述3例患者有2例存在EB病毒(epstein-barr virus, EBV)感染的依据, EBV是否参与了VBDS的发生尚不能确定。新近也有报道间变性大细胞淋巴瘤^[24]和弥漫性大B细胞淋巴瘤^[25]合并VBDS的报道, 2例患者经过抗肿瘤化疗后, 病情都得到了明显改善。从通过化疗缓解病例推测: NHL引起VBDS, 类似HL引起VBDS, 既有浸润癌细胞的作用, 也有肿瘤细胞释放的细胞因子产生癌旁效应所致^[13], 根本仍是治疗原发病。另外, 仅有朗罕氏组织细胞增生症和巨噬细胞活化综合征导致的VBDS的单个病例报道^[26,27], 以后有待积累和总结。

1.4 感染因素 有许多感染性因素与VBDS有关, 尤其是新生儿期。新生儿早期暴露于巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、3型呼肠孤病毒(reovirus 3)、梅毒、风疹病毒与VBDS有关^[3,4]。

CMV感染是我国儿童胆道闭锁的重要病原^[28,29], 也是儿童VBDS的常见病因^[30]。CMV引起VBDS较早报道最多的是肝移植患者, 但CMV引起VBDS的观点并不一致, 似乎CMV不起主要作用^[31-35]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和HCV均可引起VBDS, 但以HCV多见^[36-38]。

HCV感染不仅在肝移植中导致VBDS, 在肾移植中的受体肝脏也出现VBDS^[39-41], 可见HCV引起VBDS不仅多见, 而且复杂。对于实体器官移植患者, 不仅要监测CMV感染, 监测HCV感染同样重要, 尤其是出现肝炎表现或胆汁淤积的情况下。戊型肝炎临床表现多有黄疸和肝内胆汁淤积, 无论是戊型肝炎病毒感染还是重叠HBV感染, 我国有限的肝脏组织病理学上研究均未见小叶间胆管的破坏或消失^[42-44], 仅有个案报道^[45]戊型肝炎患者表现为炎症性胆管损伤。

在免疫抑制状态下容易出现EBV感染, 但EBV导致VBDS的报道比较少见, 已有的EBV引起VBDS报道病例^[46]显示: 患者在使用大剂量免疫抑制剂后出现EBV感染, 随后出现VBDS。这种情况与CMV有点相似。

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染进展至艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)阶段, 往往存在

明显的免疫功能低下。较早报道^[47]的进展期AIDS患者存在VBDS同时有HCV和CMV感染的依据, 但没有接受过高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART), 后续报道的AIDS患者治疗经过复杂, 有的存在使用多种抗生素和布洛芬的历史, 几乎都在接受HAART后出现VBDS^[48-52], 这种情况可能免疫反应参与了这一过程。由于AIDS患者的机会性感染、复杂的治疗经过和本身的HAART, 有的可能已经有药物性因素等多种因素参与了VBDS的过程, 所以现在将AIDS患者胆管受损统称为AIDS相关胆管病变, AIDS患者感染的隐孢子虫属、CMV、微孢子虫属是引起AIDS相关胆管病变的主要病原体^[53,54]。

1.5 免疫因素 VBDS被认为是免疫介导的胆管相关性疾病^[55], 免疫损伤胆管系统是引起VBDS的重要机制。原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、免疫性胆管炎、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)结节病、移植免疫都与免疫有关, 可以引起VBDS^[4]。多形红斑是由免疫介导的皮肤和/或黏膜损害^[56], 有儿童多形红斑后出现VBDS的报道^[57], 但该患者在VBDS出现前有使用阿莫西林和乙酰氨基酚的历史, 故该患者的VBDS可能有多因素参与。中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是多形红斑的严重类型, VBDS合并TEN的病例也见报道^[58,59], 被认为是对药物的超敏反应^[58]。国内的研究^[60]显示: PBC患者约有62.6%存在小胆管减少或消失。甲状腺功能减退也是与免疫相关的疾病, 也见甲状腺功能减退症合并VBDS的报道^[61]。大多数感染性因素导致的VBDS存在免疫介导损伤的证据, 严重的药物性肝损害(drug-induced liver injury, DILI)也与免疫有关^[58]。可见, 寻找免疫状态异常信息对明确VBDS有帮助。

1.6 药物 临床上引起VBDS最多见的病因是药物, 也是报道病例中最多的。但是, 药物引起的VBDS又是最复杂的一种, 可能最先表现为DILI, 后来发展为VBDS, 且有些病例表现为不可逆。因此, 了解哪些药物可以导致VBDS很重要, 孙玥等^[62]对药物相关性VBDS进行过综述, 对临床有指导作用。引起VBDS的药物比较多, 如抗生素类的阿莫西林或/和克拉维酸钾、阿奇霉素、莫西沙星、美罗培南、抗HIV的奈韦

■ 创新盘点

本文重点总结了近年报道的VBDS病例, 对感染性因素作了全面的总结, 对其中一些报道的病例进行了病因学分析, 进一步总结了VBDS的病例特点, 提出了VBDS的诊断思考。

拉平等, 非甾体类抗炎药布洛芬、洛索洛芬等, 抗精神类药、抗肿瘤类药等, 并且报道药物相关VBDS的病例还会增多。

近年报道的抗生素类有环丙沙星、磺胺类的复方新诺明(SMZ-TMP)、左氧氟沙星。环丙沙星可导致VBDS合并Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)^[63], 病情较重, 这种合并症以前也见报道^[64,65]。临床上SMZ-TMP引起过敏反应比较常见, 但引起VBDS也偶见报道, 且成人和儿童均可出现^[66,67]。左氧氟沙星像其他喹诺酮类药物一样, 可以引起DILI, 但左氧引起的DILI更重^[68,69]。左氧引起VBDS仅见1例报道, 但这位患者合并有甲减^[70], 不排除有甲减的因素参与了VBDS的过程。

非甾体类抗炎药中的对乙酰氨基酚被认为是发达国家肝损害中最常见的病因^[71], 但其引起VBDS的病例近年也仅见1例报道^[72], 且是VBDS合并SJS, 症状重, 最终进行肝移植治疗。抗精神病药氯丙嗪、唑尼沙胺、丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪导致VBDS已为大家熟知^[62], 许多抗精神病药、抗抑郁药与肝损害甚至肝衰竭有关^[73], 近年有奥卡西平和舍曲林引起VBDS的病例报道。奥卡西平是用于局限性及全身性癫痫发作的抗精神病药, Tekin等^[74]报道的奥卡西平相关VBDS患者, 既往有干燥综合征病史, 且最后出现噬血细胞综合征, 不能排除免疫因素参与。舍曲林是用于治疗抑郁症的相关症状的抗精神病药, Conrad等^[75]报道的舍曲林相关VBDS患者, 在使用舍曲林5 mo后出现VBDS, 但在停药后肝功能逐渐恢复正常, 说明舍曲林相关VBDS愈后不严重且可逆。

替莫唑胺是一种抗肿瘤的烷化剂, 主要用于神经胶质母细胞瘤的治疗。最近有2例替莫唑胺相关VBDS报道。Mason等^[76]报道的患者在替莫唑胺化疗后出现VBDS, 但停药后肝功能恢复。Balakrishnan等^[77]报道的患者在使用替莫唑胺后先表现为DILI的病理表现, 后进展为VBDS, 但这位患者同时服用了SMZ-TMP, 并不能完全排除SMZ-TMP的因素对VBDS的作用。

总之, 药物相关的VBDS非常复杂, 有些病例可能是多种因素参与, 但是这些病例报道出来可以引起大家的重视, 通过大家的关注, 不断积累经验, 做到早发现、早治疗, 改善患者预后。

1.7 特发性成人肝内胆管缺失症 特发性成人肝内胆管缺失症(idiopathic adulthood ductopenia,

IAD)的发病率较低, Ludwig等^[78]提出的IAD诊断标准, 目前仍然被大家所引用^[62,79]。由于引起慢性胆管炎或肝内胆管缺失的病因多样和复杂, IAD的病因具有明显的异质性和不确定性, 临床过程和愈后差别都很大, 因此IAD的诊断仍然是排他性的^[80]。

2 诊断

VBDS主要是胆汁淤积的临床表现, 但是有的VBDS没有胆汁淤积的表现, 因此, VBDS主要依靠肝脏组织学检查来确诊, 必须进行肝穿刺活检。目前, 就VBDS的诊断还没有一个专家共识。至于肝内胆管缺失多少就考虑VBDS, 在肝移植后并发的VBDS和IAD的诊断标准中, 都是选择汇管区小叶间胆管至少缺失50%, 为求准确, 肝组织活检标本中应至少包括11个以上的汇管区, 理想的状态是不少于20个汇管区^[78,81]。目前国内也是选择这个标准用于各种病因引起的VBDS^[82-84]的诊断。肝组织CK7、CK19免疫组织化学可以显示肝内小胆管的数量与分布^[85], 有助于提高VBDS诊断的准确性, 也被用于一些VBDS病例的辅助诊断^[86-88]。由于VBDS的形成是一个小胆管炎症逐渐进展的结果, 因此, 在病程的哪个阶段取标本很关键, 尤其是药物诱导的VBDS, 早期可能是DILI的表现。所以可疑VBDS的患者多次肝活检更合理, 结果才更可靠。

3 治疗

VBDS的病因较多, 治疗应是根据不同的病因和临床表现采用不同的治疗方法, 总体策略包括对症支持治疗、停用可能引起VBDS的药物、潜在感染的治疗、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和免疫抑制剂的应用^[4,77]。另外, 原发病的治疗也很重要, 如上述中有一部分淋巴瘤合并VBDS患者经化疗后, VBDS随淋巴瘤病情缓解而改善。由于毛细胆管再生能力差, 许多VBDS患者最终行肝移植治疗。肝移植本身也是VBDS的一个病因, 移植后抗排斥药对肝移植后VBDS也有治疗作用。

根据VBDS的病理特点, 大多数患者首选了UDCA和糖皮质激素治疗, 疗效不好或不良反应明显时可将糖皮质激素换用吗替麦考酚酯^[89], 也有将糖皮质激素换用他克莫司(Tacrolimus)治愈的报道^[63]。VBDS有合并症或

存在并发症时应给予综合治疗, 出现肝衰竭可以应用包括血浆置换的人工肝支持系统治疗, 以便等待肝移植, 也有经UDCA治疗无应答的VBDS患者最后行血浆置换治疗达到缓解^[90]。以上病例多为个案, 有待以后探索和总结。

4 诊治体会

南昌市第九医院近7年通过肝活检病理学诊断VBDS病例共21例, 其中临床拟诊DILI的42例, 病理诊断VBDS 2例, 临床拟诊PBC、黄疸待查、肝功能异常查因、不明原因肝硬化共32例, 病理诊断VBDS 19例, 其中3例第一次肝活检考虑DILI, 因治疗效果欠佳于半年后第二次肝活检诊断VBDS。对于PBC和不明原因肝硬化的VBDS患者, UDCA或糖皮质激素大多疗效不佳。对于药物相关的VBDS, UDCA 20 mg/(kg·d)^[67]有一定的疗效, 有些患者在服药1-2年后, 维持5 mg/(kg·d)可以使患者生化指标在大致正常范围, 但有1例患者在维持上述剂量后3 mo生化指标反弹, 目前仍然20 mg/(kg·d)维持, 仍在随访中。重症患者因为肝组织来源困难, 没有诊断和治疗经验。药物相关VBDS发病过程相对长些, 一次肝活检可能不能满足诊断需要。UDCA仍然是治疗药物相关VBDS的有效药物, 但没有停药经验。

5 结论

随着VBDS逐渐被大家所认识, 诊断的病例会越来越多。由于VBDS的病因较多, 在相关病因的诊治过程中, VBDS作为一种合并症会被更多的人所关注, 有一些VBDS会更早地被发现, 大大地改善了患者的病情进展和预后。基于VBDS发病机理, 已有实验研究为治疗VBDS探索新途径, 如应用 $\alpha\beta6$ 整合素抑制剂、索拉非尼(Sorafenib)等抑制小胆管纤维化^[91], 胰高血糖素样肽1受体激动剂: Exendin-4阻止胆管细胞凋亡^[92]。最近, 有应用逆转录酶抑制剂治疗UDCA无应答的PBC患者和应用逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂治疗合并HIV感染的PBC患者的临床试验, 达到了生化指标的改善^[93], 值得扩大样本进一步研究。

总之, 近年报道比较多的VBDS病因是淋巴瘤、HIV感染/AIDS和药物, 有些VBDS病例较复杂, 可能不止一种因素参与。肝组织CK7和CK19免疫组织化学检查有助于提高VBDS诊断的可靠性。UDCA和免疫抑制剂的应用、

病因治疗仍然是VBDS的主要治疗手段。

6 参考文献

- Sharp HL, Carey JB, White JG, Krivit W. Cholestyramine therapy in patients with a paucity of intrahepatic bile ducts. *J Pediatr* 1967; 71: 723-736 [PMID: 6054760 DOI: 10.1016/S0022-3476(67)80212-9]
- Pérez-Soler A. The inflammatory and atresia-inducing disease of the liver and bile ducts. *Monogr Paediatr* 1976; 8: 1-245 [PMID: 1004513]
- Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2: 493-496 [PMID: 2887786 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91802-2]
- Reau NS, Jensen DM. Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 203-17, x [PMID: 18242505 DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.007]
- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; 374: 1704-1713 [PMID: 19914515 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6]
- Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 648-654 [PMID: 20838708]
- Jancelewicz T, Barmherzig R, Chung CT, Ling SC, Kamath BM, Ng VL, Amaral J, O'Connor C, Fecteau A, Langer JC. A screening algorithm for the efficient exclusion of biliary atresia in infants with cholestatic jaundice. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 363-370 [PMID: 25746690 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.08.014]
- Herman HK, Abramowsky CR, Caltharp S, Metry D, Cundiff CA, Romero R, Gillespie SE, Shehata BM. Identification of Bile Duct Paucity in Alagille Syndrome: Using CK7 and EMA Immunohistochemistry as a Reliable Panel for Accurate Diagnosis. *Pediatr Dev Pathol* 2016; 19: 47-50 [PMID: 26366614 DOI: 10.2350/15-05-1628-OA.1]
- Abou-Rebyeh H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, Steinmüller T, Wiedenmann B, Hintze RE. Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions. *Endoscopy* 2003; 35: 616-620 [PMID: 12822100 DOI: 10.1055/s-2003-40242]
- Farid WR, de Jonge J, Slieker JC, Zondervan PE, Thomeer MG, Metselaar HJ, de Bruin RW, Kazemier G. The importance of portal venous blood flow in ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 857-862 [PMID: 21401862 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03438.x]
- Farid WR, de Jonge J, Zondervan PE, Demirkiran A, Metselaar HJ, Tilanus HW, de Bruin RW, van der Laan LJ, Kazemier G. Relationship between the histological appearance of the portal vein and development of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 1088-1098 [PMID: 23843296 DOI: 10.1002/lt.23701]
- Jiang T, Li C, Duan B, Liu Y, Wang L, Lu S. Risk factors for and management of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation: A single center experience. *Ann Hepatol* 2016; 15: 41-46 [PMID: 26626639 DOI: 10.1016/j.annhep.2016.03.001]

■应用要点

本文所总结的VBDS病因、诊断治疗分析, 对临床中出现胆汁淤积、不明原因肝损害、不明原因黄疸、不明原因肝硬化等一些疑难病的诊断有指导作用, 并且可以使得VBDS的诊断更可靠, 对一些复杂和重症患者治疗有借鉴作用。

■名词解释

汇管区: 又称门管区, 是由相邻几个肝小叶角缘处的结缔组织构成, 内有小叶间静脉、小叶间动脉和小叶间胆管。

- 10.5604/16652681.1184204]
- 13 Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1993; 17: 70-77 [PMID: 7678577 DOI: 10.1002/hep.1840170114]
- 14 Wong KM, Chang CS, Wu CC, Yin HL. Hodgkin's lymphoma-related vanishing bile duct syndrome: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 636-641 [PMID: 24183359 DOI: 10.1016/j.kjms.2013.05.002]
- 15 Pass AK, McLin VA, Rushton JR, Kearney DL, Hastings CA, Margolin JF. Vanishing bile duct syndrome and Hodgkin disease: a case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 976-980 [PMID: 19131796 DOI: 10.1097/MPH.0b013e31818b37c4]
- 16 Yeh P, Lokan J, Anantharajah A, Grigg A. Vanishing bile duct syndrome and immunodeficiency preceding the diagnosis of Hodgkin lymphoma. *Intern Med J* 2014; 44: 1240-1244 [PMID: 25442758 DOI: 10.1111/imj.12609]
- 17 Rota Scalabrini D, Caravelli D, Carnevale Schianca F, D'Ambrosio L, Tolomeo F, Boccone P, Manca A, De Rosa G, Nuzzo A, Aglietta M, Grignani G. Complete remission of paraneoplastic vanishing bile duct syndrome after the successful treatment of Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014; 7: 529 [PMID: 25125318 DOI: 10.1186/1756-0500-7-529]
- 18 Hallén K, Sangfelt P, Nilsson T, Nordgren H, Wanders A, Molin D. Vanishing bile duct-like syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma - pathological development and restitution. *Acta Oncol* 2014; 53: 1271-1275 [PMID: 24697745 DOI: 10.3109/0284186X.2014.897001]
- 19 Crosbie OM, Crown JP, Nolan NP, Murray R, Hegarty JE. Resolution of paraneoplastic bile duct paucity following successful treatment of Hodgkin's disease. *Hepatology* 1997; 26: 5-8 [PMID: 9214445 DOI: 10.1002/hep.510260101]
- 20 Leeuwenburgh I, Lugtenburg EP, van Buuren HR, Zondervan PE, de Man RA. Severe jaundice, due to vanishing bile duct syndrome, as presenting symptom of Hodgkin's lymphoma, fully reversible after chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 145-147 [PMID: 18188038 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282b9e6c2]
- 21 Foramiti S, Biondini E, Bigolin T, Pasca S, Rossi P. Vanishing bile duct syndrome in non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Minerva Med* 2011; 102: 345-349 [PMID: 21959708]
- 22 Gill RM, Ferrell LD. Vanishing bile duct syndrome associated with peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, arising in a posttransplant setting. *Hepatology* 2010; 51: 1856-1857 [PMID: 20432263 DOI: 10.1002/hep.23614]
- 23 Gagnon MF, Nguyen BN, Olney HJ, Lemieux B. Vanishing bile duct syndrome arising in a patient with T-cell-rich large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: e357-e359 [PMID: 23733773 DOI: 10.1200/JCO.2012.46.7787]
- 24 Sreepati G, Lin J, Liangpunsakul S. Anaplastic Large Cell Lymphoma and Vanishing Bile Duct Syndrome. *ACG Case Rep J* 2016; 3: 84-85 [PMID: 26958553 DOI: 10.14309/crj.2016.7]
- 25 Dachy G, Connerotte T. Vanishing bile duct syndrome associated with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 173: 505 [PMID: 26988022 DOI: 10.1111/bjh.14004]
- 26 König CW, Pfannenbergl C, Trübenbach J, Remy C, Böhmer GM, Ruck P, Claussen CD. MR cholangiography in the diagnosis of sclerosing cholangitis in Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2001; 11: 2516-2520 [PMID: 11734951 DOI: 10.1007/s003300100835]
- 27 Bihl F, Emmenegger U, Reichen J, Neftel KA, Zimmermann A, Cerny A. Macrophage activating syndrome is associated with lobular hepatitis and severe bile duct injury with cholestasis. *J Hepatol* 2006; 44: 1208-1212 [PMID: 16618513 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.003]
- 28 Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 51: 109-113 [PMID: 22144720 DOI: 10.1177/0009922811406264]
- 29 王宝香, 朱润庆. 婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1745-1747
- 30 刘树红, 赵景民, 周光德, 赵雨来, 李文淑, 郭晓东, 梁丽, 熊璐, 韦立新. 儿童胆管消失综合征24例临床病理分析. *解放军医学杂志* 2011; 36: 80-82
- 31 O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, Donaldson PT, Harvey F, Portmann B, Calne RY, Williams R. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988; 2: 302-305 [PMID: 2899720 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)92356-2]
- 32 Arnold JC, Portmann BC, O'Grady JG, Naoumov NV, Alexander GJ, Williams R. Cytomegalovirus infection persists in the liver graft in the vanishing bile duct syndrome. *Hepatology* 1992; 16: 285-292 [PMID: 1322347 DOI: 10.1002/hep.1840160202]
- 33 Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA, Moore SB, Ludwig J, Smith TF. Lack of association between cytomegalovirus infection, HLA matching and the vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 66-70 [PMID: 1319956 DOI: 10.1002/hep.1840160113]
- 34 Wright TL. Cytomegalovirus infection and vanishing bile duct syndrome: culprit or innocent bystander? *Hepatology* 1992; 16: 494-496 [PMID: 1322352 DOI: 10.1002/hep.1840160231]
- 35 van den Berg AP, Klompmaier IJ, Hepkema BG, Gouw AS, Haagsma EB, Lems SP, The TH, Slooff MJ. Cytomegalovirus infection does not increase the risk of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1: S171-S173 [PMID: 8959818 DOI: 10.1111/j.1432-2277.1996.tb01599.x]
- 36 Hoffmann RM, Günther C, Diepolder HM, Zachoval R, Eissner HJ, Forst H, Anthuber M, Paumgartner G, Pape GR. Hepatitis C virus infection as a possible risk factor for ductopenic rejection (vanishing bile duct syndrome) after liver transplantation. *Transpl Int* 1995; 8: 353-359 [PMID: 7576016 DOI: 10.1111/j.1432-2277.1995.tb01535.x]

- 37 Umit H, Unsal G, Tezel A, Soylu AR, Pamuk GE, Turgut B, Demir M, Tucer D, Ermantas N, Cevikbas U. Vanishing bile duct syndrome in a patient with Hodgkin's lymphoma and asymptomatic hepatitis B virus infection. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 277-278 [PMID: 19637792]
- 38 Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC, Balart LA, Ortego TJ, Payne J, Dienstag JL. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603 [PMID: 8425703]
- 39 Boletis JN, Delladetsima JK, Makris F, Theodoropoulou H, Vgenopoulou S, Kostakis A, Hatzakis A. Cholestatic syndromes in renal transplant recipients with HCV infection. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: S375-S379 [PMID: 11112036 DOI: 10.1007/s001470050365]
- 40 Delladetsima JK, Makris F, Psychogiou M, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001; 21: 81-88 [PMID: 11318976 DOI: 10.1034/j.1600-0676.2001.021002081.x]
- 41 Delladetsima I, Psychogiou M, Sypsa V, Psimenou E, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 309-316 [PMID: 16431260 DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.11.008]
- 42 赵景民, 王松山, 张泰和, 刘平, 周光德, 孙燕铃, 尹铁勇. 散发性戊型肝炎肝组织病理学及病毒学研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2001; 15: 205-207
- 43 商庆华, 于建国, 肖德明, 徐传镇, 陈崇兴, 张光曙. 慢性乙型肝炎患者重叠戊型肝炎病毒感染的临床与病理学研究. *中华内科杂志* 2002; 41: 656-659
- 44 王淑颖, 阮冰, 任国平, 马亦林. 散发性戊型肝炎病理特征的初步观察. *肝脏* 2001; 6: 231-232
- 45 Wendum D, Nachury M, Yver M, Lemann M, Fléjou JF, Janin A, Bertheau P. Acute hepatitis E: a cause of lymphocytic destructive cholangitis. *Hum Pathol* 2005; 36: 436-438 [PMID: 15892007 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.01.006]
- 46 Kikuchi K, Miyakawa H, Abe K, Fujikawa H, Horiuchi T, Nagai K, Kako M. Vanishing bile duct syndrome associated with chronic EBV infection. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 160-165 [PMID: 10695629 DOI: 10.1023/A:1005434015863]
- 47 Hindupur S, Yeung M, Shroff P, Fritz J, Kirmani N. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007; 8: 70-72 [PMID: 17305935 DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00415.x]
- 48 Aldeen T, Davies S. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007; 8: 70-72. *HIV Med* 2007; 8: 573-574 [PMID: 17944694 DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00511.x]
- 49 Kochar R, Nevah MI, Lukens FJ, Fallon MB, Machicao VI. Vanishing bile duct syndrome in human immunodeficiency virus: nevirapine hepatotoxicity revisited. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3335-3338 [PMID: 20614492]
- 50 Stein DF, Stein B, Halton P, Tirelli R, Meyers J, Berger J, Hwang R, Kim Y, Momeni M, Culliford A. Nevirapine (NVR) Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: A Case Report. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 310-311 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00001_4.x]
- 51 Gnanaraj J, Fiedler P, Virata M. Vanishing bile duct syndrome in a HIV patient on HAART therapy. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii bcr0620114369 [PMID: 22679317 DOI: 10.1136/bcr.06.2011.4369]
- 52 Oppenheimer AP, Koh C, McLaughlin M, Williamson JC, Norton TD, Laudadio J, Heller T, Kleiner DE, High KP, Morse CG. Vanishing bile duct syndrome in human immunodeficiency virus infected adults: a report of two cases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 115-121 [PMID: 23326172 DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.115]
- 53 Forbes A, Blanshard C, Gazzard B. Natural history of AIDS related sclerosing cholangitis: a study of 20 cases. *Gut* 1993; 34: 116-121 [PMID: 8381757]
- 54 Tyagi I, Puri AS, Sakhuja P, Majumdar K, Lunia M, Gondal R. Co-occurrence of cytomegalovirus-induced vanishing bile duct syndrome with papillary stenosis in HIV infection. *Hepatol Res* 2013; 43: 311-314 [PMID: 23437911 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01058.x]
- 55 Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 303-315 [PMID: 11521175]
- 56 Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012; 51: 889-902 [PMID: 22788803 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x]
- 57 Takeyama J, Saito T, Itagaki T, Abukawa D. Vanishing bile duct syndrome with a history of erythema multiforme. *Pediatr Int* 2006; 48: 651-653 [PMID: 17168994]
- 58 Karnsakul W, Arkachaisri T, Atisook K, Wisuthsarewong W, Sattawatthamrong Y, Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: an interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. *Ann Hepatol* 2006; 5: 116-119 [PMID: 16807519]
- 59 Kim HY, Yang HK, Kim SH, Park JH. Ibuprofen associated acute vanishing bile duct syndrome and toxic epidermal necrolysis in an infant. *Yonsei Med J* 2014; 55: 834-837 [PMID: 24719156 DOI: 10.3349/ymj.2014.55.3.834]
- 60 尧颖, 徐智媛, 申丽娟, 高建鹏, 尤丽英, 杨晋辉. 自身免疫性肝病109例的临床与病理特征分析. *中华消化杂志* 2009; 29: 217-221
- 61 金清龙, 徐大海, 闫旭, 商振宁, 梁婷婷, 高沿航. 甲状腺功能减退症并胆管消失综合征一例. *中华内科杂志* 2012; 51: 564-565
- 62 孙玥, 赵新颜, 贾继东. 药物相关性胆管消失综合征诊断及治疗进展. *肝脏* 2014; 19: 360-361
- 63 Okan G, Yaylaci S, Peker O, Kaymakoglu S, Saruc M. Vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin treated with tacrolimus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4697-4700 [PMID: 18698687 DOI: 10.3748/wjg.14.4697]
- 64 Srivastava M, Perez-Atayde A, Jonas MM. Drug-associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes in a child.

同行评价

本文对胆管消失综合征这一临床罕见疾病的研究进展做了较为详细的归纳与总结, 为广大临床医师加深对此病的认识和理解提供了一个有效的平台, 具有较好的临床意义。

- Gastroenterology* 1998; 115: 743-746 [PMID: 9721172 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70154-4]
- 65 Garcia M, Mhanna MJ, Chung-Park MJ, Davis PH, Srivastava MD. Efficacy of early immunosuppressive therapy in a child with carbamazepine-associated vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 177-182 [PMID: 11837721 DOI: 10.1023/A:1013296310944]
- 66 Yao F, Behling CA, Saab S, Li S, Hart M, Lyche KD. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vanishing bile duct syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 167-169 [PMID: 8995964]
- 67 Cho HJ, Jwa HJ, Kim KS, Gang DY, Kim JY. Urosodeoxycholic Acid Therapy in a Child with Trimethoprim-Sulfamethoxazole-induced Vanishing Bile Duct Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 273-278 [PMID: 24511525 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.4.273]
- 68 Coban S, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan I. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1737-1740 [PMID: 16105873 DOI: 10.1345/aph.1G111]
- 69 Gulen M, Ay MO, Avci A, Acikalin A, Icme F. Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death. *Am J Ther* 2015; 22: e93-e96 [PMID: 24067876 DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182a44055]
- 70 Levine C, Trivedi A, Thung SN, Perumalswami PV. Severe ductopenia and cholestasis from levofloxacin drug-induced liver injury: a case report and review. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 246-251 [PMID: 24879988 DOI: 10.1055/s-0034-1375964]
- 71 Katselis C, Apostolou K, Feretis T, Papanikolaou I, Zografos GC, Toutouzias K, Papalois A. Role of Stem Cells Transplantation in Tissue Regeneration After Acute or Chronic Acetaminophen Induced Liver Injury. *J Invest Surg* 2016; 29: 112-120 [PMID: 26650889 DOI: 10.3109/08941939.2015.1086040]
- 72 Harimoto N, Wang H, Ikegami T, Takeishi K, Itoh S, Yamashita YI, Yoshizumi T, Aishima S, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y. Education and imaging. Hepatology: Rare Stevens-Johnson syndrome and vanishing bile duct syndrome induced by acetaminophen, requiring liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 656 [PMID: 25776963 DOI: 10.1111/jgh.12849]
- 73 Howland RH. Psychotropic medication use: what will it do to my liver? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2014; 52: 23-26 [PMID: 25106054 DOI: 10.3928/02793695-20140722-01]
- 74 Tekin F, Celik F, Nart D, Akarca U. The first report of oxcarbazepine-induced vanishing bile duct syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 222-223 [PMID: 24949618]
- 75 Conrad MA, Cui J, Lin HC. Sertraline-Associated Cholestasis and Ductopenia Consistent with Vanishing Bile Duct Syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313-315.e1 [PMID: 26597434 DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.065]
- 76 Mason M, Adeyi O, Fung S, Millar BA. Vanishing bile duct syndrome in the context of concurrent temozolomide for glioblastoma. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: pii bcr2014208117 [PMID: 25432915 DOI: 10.1136/bcr-2014-208117]
- 77 Balakrishnan A, Ledford R, Jaglal M. Temozolomide-induced biliary ductopenia: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 33 [PMID: 26846183 DOI: 10.1186/s13256-016-0804-z]
- 78 Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7: 193-199 [PMID: 3057064 DOI: 10.1016/S0168-8278(88)80482-3]
- 79 张文胜, 王宝恩, 贾继东. 特发性成人肝内胆管缺失症. *肝脏* 2004; 9: 264-266
- 80 Kaung A, Sundaram V, Dhall D, Tran TT. A Case of mild idiopathic adulthood ductopenia and brief review of literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 167-169 [PMID: 25030019 DOI: 10.1093/gastro/gou048]
- 81 Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987; 7: 476-483 [PMID: 3552923 DOI: 10.1002/hep.1840070311]
- 82 李玲, 张光全, 廖忠, 吴先麟, 谢亮, 姚波, 李静, 蒲成容. 34例胆管消失综合征的单中心诊疗经验. *胃肠病学与肝病学杂志* 2014; 23: 1104-1110
- 83 刘树红, 赵景民, 周光德, 赵雨来, 李文淑, 郭晓东, 梁丽, 熊璐, 韦立新. 儿童胆管消失综合征24例临床病理分析. *解放军医学杂志* 2011; 36: 80-82
- 84 韩莹, 廖慧钰, 刘燕敏, 黄云丽, 黄春洋, 张小丹, 赵鹏, 陈哲. 原发性胆汁性肝硬化患者胆管消失综合征的临床病理分析. *中华风湿病学杂志* 2014; 18: 236-239
- 85 Bateman AC, Hübscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology* 2010; 56: 415-425 [PMID: 20459548 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03391.x]
- 86 Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1619-1623 [PMID: 17122520]
- 87 White JC, Appleman S. Infliximab/Plasmapheresis in vanishing bile duct syndrome secondary to toxic epidermal necrolysis. *Pediatrics* 2014; 134: e1194-e1198 [PMID: 25246624 DOI: 10.1542/peds.2013-2239]
- 88 Bhayana H, Appasani S, Thapa BR, Das A, Singh K. Lamotrigine-induced vanishing bile duct syndrome in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: e147-e148 [PMID: 22008955 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823c2500]
- 89 Jakab SS, West AB, Meighan DM, Brown RS, Hale WB. Mycophenolate mofetil for drug-induced vanishing bile duct syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6087-6089 [PMID: 18023105]
- 90 Kawasaki Y, Matsubara K, Hashimoto K, Tanigawa K, Kage M, Iwata A, Nigami H, Fukaya T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced vanishing bile duct syndrome treated with plasmapheresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: e30-e31 [PMID: 23969539 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a95951]
- 91 Park SM. The crucial role of cholangiocytes in cholangiopathies. *Gut Liver* 2012; 6: 295-304 [PMID: 22844556 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.295]
- 92 Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, Fava G, Francis H, Trozzi L, Benedetti A. Exendin-4, a glucagon-like peptide

1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut* 2009; 58: 990-997 [PMID: 18829977 DOI: 10.1136/gut.2008.150870]

93 Lytvayak E, Montano-Loza AJ, Mason AL.

Combination antiretroviral studies for patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 349-360 [PMID: 26755881 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.349]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

肠肝轴-肝病防治中的重要目标

张真玲, 段志军

■背景资料

近年来, 针对肠-肝轴的研究成为热点, 调节肠道菌群、合理应用抗生素以及促进肠黏膜修复等在延缓慢性肝病进展中具有重要的意义。肠道在肝病发生发展过程中起着不可忽视的作用, 可能成为肝病及其并发症防治中的新靶点。

张真玲, 段志军, 大连医科大学附属第一医院消化二科
辽宁省大连市 116011

段志军, 教授, 主任医师, 主要从事慢性肝病及胃肠动力疾病的基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 本文由张真玲完成; 段志军修改审核。

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院。
cathydoctor@sina.com
电话: 0411-83635963-3165

收稿日期: 2016-04-04
修回日期: 2016-05-01
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-18

Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases

Zhen-Ling Zhang, Zhi-Jun Duan

Zhen-Ling Zhang, Zhi-Jun Duan, Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathydoctor@sina.com

Received: 2016-04-04
Revised: 2016-05-01
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-18

Abstract

The human intestine harbors a complex and diverse community of microbes that promote metabolism and digestion in their symbiotic

relationship with the host. Liver diseases have long been associated with qualitative (dysbiotic) and quantitative (overgrowth) changes in the intestinal microbiota. Extrinsic factors, such as diet and alcohol, contribute to intestinal microbiota dysbiosis. Dysbiosis results in intestinal inflammation, intestinal barrier breakdown, and translocation of microbial products in animal models, further aggravating hepatic injury and inflammation. Microbial metabolites produced in a dysbiotic intestinal environment and host factors are equally important in the pathogenesis of liver diseases. In the current review, we discuss the progress in understanding the role of gut-liver axis dysfunction in the progression of non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and cirrhosis, and the potential application value of the restoration of intestinal homeostasis in the prevention and treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiome; Gut-liver axis; Chronic liver disease; Prevention and treatment

Zhang ZL, Duan ZJ. Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3454-3460
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3454>

摘要

人体肠道内寄居着一个复杂、多样化的微生物群落, 促进与其共生关系的宿主的新陈代谢和消化。肝病与肠道菌群的定性(失调)

■同行评议者

王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科; 王甦, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科

和定量(过度生长)改变密切相关。外在因素如饮食、酒精等,可促进肠道菌群失调。在动物模型中,菌群失调可引起肠道炎症、肠屏障破坏以及细菌性产物移位,进而加剧肝损伤和炎症。在失调的肠道环境中产生的细菌性产物和宿主因素在肝病发病机制中同样重要。本文就肠-肝轴失调在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病以及肝硬化进展中的作用的研究进展和恢复肠道稳态在肝病防治中的潜在应用价值进行简要综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠-肝轴; 慢性肝病; 预防和治疗

核心提示: 肝病进展过程中, 肠道菌群失调、肠黏膜通透性增加, 细菌及其代谢产物内毒素如脂多糖经门静脉造成肝脏的“二次打击”, 形成肠-肝轴的恶性循环, 加重肝脏和肠道损伤。故阻断肠-肝轴对于肝病治疗至关重要。

张真玲, 段志军. 肠肝轴-肝病防治中的重要目标. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3454-3460 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3454>

0 引言

肠道与肝脏具有共同的胚胎学起源即前肠, 二者在结构和功能上有着天然的广泛联系。肝脏约70%的血供来源于门静脉, 肠源性营养物质和其他信号经门静脉循环传送至肝脏^[1], 肝脏作为最大的免疫器官具有招募并激活免疫细胞以响应肠源性代谢物质或病源性信号的显著能力^[2]。1998年Marshall^[3]提出了“肠-肝轴”概念: 肠道遭受打击后, 肠屏障功能受损, 肠道内细菌和内毒素经门静脉系统大量进入肝脏, 激活肝脏内Kupffer细胞和肝细胞等, 释放一系列炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等], 进一步造成肠道黏膜及远隔器官损伤; 另一方面, 肝脏受损后, Kupffer细胞吞噬能力下降、免疫蛋白合成减少以及肝硬化期出现血流动力学改变等, 也会造成肠道功能受损。肠-肝轴之间通过各种细胞因子和炎症介质相互作用和相互影响, 从而构成了一个复杂的网络结构。对于肠-肝轴概

念的理解和深入的研究有助于我们重新认识疾病的治疗理念, 在临床工作中将肠道和肝脏这两大器官作为整体施治, 将有利于肠道及肝脏疾病治疗水平的提高。本文就肠-肝轴在各种慢性肝病发病机制及防治中的重要作用展开述评与展望。

1 肠-肝轴与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢应激相关性肝病, 与肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及血脂异常密切相关^[4], 其疾病谱包括非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)及由其进展而来的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[5]。目前, NAFLD是欧美等西方发达国家肝功能酶学异常和慢性肝病最常见的原因。在我国, 由于生活习惯和饮食结构的改变, 发病率亦逐年增加。NAFLD的发病机制尚不完全清楚, 目前几乎都处于假说阶段, 占主导地位的是1998年Day等^[6]提出的“二次打击”学说。该假说认为: IR引起肝脏中脂质堆积, 形成NAFLD的第一次打击; 在此基础上, 线粒体功能障碍、氧化应激和脂质过氧化损伤则可能是NAFLD进一步发生发展的重要“二次打击”因素。

最近, 越来越多的证据表明肠道菌群在IR、肥胖和相关代谢紊乱中的作用, 针对肠道菌群与NAFLD发病机制关系的研究成为热点^[7]。肠道菌群参与NAFLD发病的机制是复杂的、多因素的, 主要包括: 调节能量平衡; 增加碳水化合物发酵成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs); 刺激肝脏合成甘油三酯; 调节内源性大麻素系统和胆碱代谢, 后者是极低密度脂蛋白合成和肝脏脂质转运所必需的; 调节胆汁酸平衡; 产生内源性乙醇; 产生细菌源性毒素, 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 激活肝脏巨噬细胞释放促炎性细胞因子, 引起肝细胞的炎症反应^[4,8]。肠道菌群失调导致小肠中SCFAs产生增加, SCFAs是肝脏脂肪合成和糖异生的底物, 与G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)相互作用释放肽YY(peptide YY, PYY), 调节肠道蠕动和营养吸收。SCFAs刺激肝脏碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein,

■ 研究前沿

肠黏膜屏障功能损伤是多因素联合交互作用的结果, 其发生机制极其复杂, 目前临床上尚缺乏直接针对肝病肠屏障修复的措施, 需要开展更加全面合理的基础及临床实验。

■ 创新盘点

本文较清楚地阐述了肠-肝轴概念, 系统地分析了肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝硬化及其并发症如肝性脑病中的重要作用。

chREBP), 增加脂肪合成^[9]。采用无菌动物模型的研究^[10]发现, 缺乏肠道菌群的小鼠可抵抗高脂饮食诱导的肥胖、脂肪肝和IR。Bäckhed等^[11]研究证实无菌小鼠定植正常小鼠盲肠菌群后, 体脂含量增加60%, IR发生并且肝脏甘油三酯含量增加2倍。将瘦素缺陷型ob/ob肥胖小鼠的盲肠菌群移植到无菌野生型小鼠, 引起这些小鼠脂肪增加和从食物中获取热量增多^[12]。从ob/ob肥胖小鼠的菌群移植可降低肝脏磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及其下游参与脂肪酸合成的靶点, 选择性抑制循环脂蛋白脂酶抑制剂饥饿诱导性脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, FIAF), 促进肝脏脂肪合成及脂肪细胞内和肝脏甘油三酯沉积^[9]。

肠道菌群可能促进NAFLD的进展。喂养蛋氨酸-胆碱缺乏饮食的小鼠发生NASH与肠道菌群组成的变化有关, 尤其是炎症小体缺乏引起的单胞菌科数目增加^[13]。炎症小体是外源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的传感器, 调节前体细胞裂解为炎症细胞因子如前IL-1 β 和前IL-18^[14]。与炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体蛋白3和9(nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein 3/9, NLRP 3/9)缺失有关的菌群失调导致增加的LPS和细菌性DNA通过门静脉循环入肝, 分别激活Toll样受体4和9(toll-like receptor 4/9, TLR-4/9), 增加TNF- α 表达, 诱导肝脏的炎症反应, 从而促进NASH进展为NAFLD。将野生型小鼠和炎症小体缺失小鼠共饲养可加剧脂肪肝和肥胖^[13], 为证实肠道菌群可能是这些疾病发生的关键机制提供了直接证据。

肥胖和NAFLD的治疗是具有挑战性的。靶向肠-肝轴的益生菌、益生元和合生元有效治疗NAFLD的确切机制尚未完全阐明, 可能是通过调节肠道菌群的组成和抗菌因子的产生, 改善肠上皮通透性和功能, 调节局部和全身的免疫系统, 以及调节脂质代谢和能量平衡^[15-17]。饮食习惯通过增加产内毒素革兰阴性菌的比例, 可能加速肝纤维化进程, 这种菌群失调作为一种辅助因子促进NAFLD慢性肝损伤^[18]。故通过调整饮食调节肠道微生态系统可作为

肥胖及NAFLD治疗进一步研究的问题。

2 肠-肝轴与酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所致的慢性肝病。初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。ALD在欧美国家多见, 近年我国的发病率也有上升, 据一些地区流行病学调查发现, 我国成人的ALD患病率约为4%-6%, 故ALD在我国已成为一个不可忽视的问题。多种致病因素参与ALD的发生发展, 酒精及其代谢产物通过线粒体损伤和内质网应激诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)和肝细胞损伤^[19,20]; 早期活化的趋化因子, 尤其是单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和IL-18, 分别促进肝脏巨噬细胞聚集和招募肝脏中性粒细胞^[21]。研究^[22]表明, 与健康对照组相比较, 无肝病证据酗酒者及酒精性肝炎或酒精相关肝硬化患者血浆内毒素(如LPS)水平较高, LPS通过TLR-4激活肝脏Kupffer细胞和聚集的巨噬细胞, Kupffer细胞的激活是ALD发病机制中的一个核心要素, 这表明肠源性毒素在ALD中的重要作用。

肠黏膜的完整性取决于肠上皮细胞肠腔面防御素保护层、肠上皮细胞间紧密连接(tight junctions, TJs)蛋白及肠壁上的肠道免疫细胞的功能。酒精对肠道内这些功能具有直接作用或通过酒精及其代谢产物乙醛的血流分布发挥间接作用。高浓度酒精急性摄入可引起肠上皮细胞的损伤和死亡, 血中酒精含量增加与TJ蛋白occludin、ZO-1 mRNA表达水平降低有关^[22]。在Caco-2肠上皮细胞, 酒精通过上调ROS诱导的细胞色素P4502E1增加昼夜节律蛋白、昼夜节律运动输出周期故障(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)和周期生物钟2(period circadian clock 2, PER2)的表达, 从而引起肠道通透性增加^[23]。在体内, 肠黏蛋白-2缺陷改善了小鼠ALD, 这与共生菌杀伤和细菌过度生长预防的增加相关^[24]。此外, ALD本身可通过增加血循环中TNF- α 、IL-1 β 水平破坏TJs, 促进肠黏膜炎症反应, 降低肠屏障功能。

肠道细菌过度生长和菌群失调是ALD患者“肠漏”发生机制中的重要因素^[25,26]。体外研究^[27]表明, 酒精直接并选择性作用于细菌的

生长, 肠道细菌过度生长产生乙醇反过来会影响肠道通透性。酒精诱导肠道菌群改变的宏基因组分析表明, 酒精喂养小鼠可使其肠道细菌多样性减少, 并且随着时间推移出现菌门转化, 正常喂养小鼠肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门占大多数, 酒精喂养可明显增加放线菌门的数目, 且厚壁菌门增加的比例高于拟杆菌门^[28]。ALD小鼠模型的另一项研究^[29]表明, 细菌移位出现在菌群改变之前, 并与小肠中杀菌的C型凝集素Reg3b和Reg3g的表达降低有关。慢性酒精喂养也会改变胃肠道内容物的代谢成分, 从而改变胃肠道微生物的营养来源^[30]。例如, 酒精喂养导致肠道中所有氨基酸和支链氨基酸的减少^[30], 这表明慢性酒精喂养可以直接和间接地改变肠道微生物的组成。

大多数研究已经表明, 探索能够防止酒精诱导的“肠漏”和/或肠源性炎症信号进入肝脏的干预措施对于阻止或延缓ALD的发展具有重要作用。在酒精灌胃大鼠ALD模型中, 鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)显著减轻酒精性脂肪性肝炎、酒精诱导的肠道高通透性以及酒精诱导的肠、肝和全身的氧化应激^[28]。在乙醇暴露期间给予合生元可通过恢复肠道通透性和粪便菌群结构抑制血浆内毒素水平增高, 从而改善酒精性肝损伤^[31]。粪菌移植作为一种治疗方法的作用在艰难梭菌感染中体现出来^[32]。基于观察的研究表明, ALD中肠道菌群组成改变, 推测粪菌移植可改善ALD的预后或严重程度。

3 肠-肝轴与肝纤维化、肝硬化

肝纤维化是慢性肝脏炎症, 包括NAFLD、ALD、病毒性肝炎、胆汁淤积性肝病和自身免疫性肝病等引起的创伤愈合反应, 可导致终末期肝病或肝硬化, 最终破坏肝脏的代谢功能。肝纤维化患者常无症状, 但是否进展为肝硬化是其发病率和死亡率的主要决定因素^[33]。肝硬化主要临床并发症是食管静脉曲张破裂出血和肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、自发性腹膜炎、肝肾综合征等。出现并发症的肝硬化患者预后较差, 往往提示是否需肝移植^[34]。一些研究^[35-39]评估了肝硬化患者肠道菌群的种类组成, 发现肝硬化患者肠道菌群的一个共同特点是潜在的致病菌数目增加, 同时伴随着有益菌比例的减少。不同病因所致肝硬化患者中

粪便微生物群落是相似的。因此, 终末期肝病的特征如胆汁流量减少可以决定肠道菌群的构成。但基于16S rRNA基因的菌群测序, 与乙型肝炎肝硬化或健康人相比较, 酒精性肝硬化患者的粪便微生物群落以普雷沃氏菌科显著增加为主^[35]。病因特别是与酒精相关的, 似乎有助于终末期肝病患者的肠道菌群构成的改变。空肠穿刺细菌定量培养分析表明, 大多数肝硬化患者小肠细菌过度生长^[40,41]。与无肝硬化的人相比较, 肝硬化患者不仅微生物群落具有分类学上的差异, 肠道细菌负荷也增加。导致肝硬化患者小肠细菌过度生长的因素包括: 小肠蠕动受损^[42]、胆汁流量减少^[43]以及免疫球蛋白A^[43]和抗菌分子的分泌异常^[44]。在肝硬化伴有腹水和活菌移位至肠系膜淋巴结的大鼠, 潘氏细胞产生较低水平的防御素和Reg3分子, 对肠杆菌科的抗菌活性降低^[44]。潘氏细胞的功能在肝硬化进展过程中是如何损害的鲜为人知。肠道的宿主防御受损可能因此促进终末期肝病肠道菌群的定性(失调)和定量(细菌过度生长)改变。

近年来, Bajaj等^[36,37,45]发表了3项关于HE中致病性肠道菌群与不良认知和炎症关系的研究, 结果表明黏膜表面的重要过程如细菌移位、免疫功能障碍参与了HE的发病机制。肝硬化患者粪便菌群随着Child-Turcotte-Pugh评分和终末期肝病模型评分的增加以及隐性或显性HE的发生而改变。尽管粪便菌群没有差异, 但伴和不伴HE的肝硬化患者乙状结肠黏膜菌群显著不同^[36]。以原籍菌/有益菌与非原籍菌/致病菌比值作为肝硬化菌群失调率, 正常对照组和代偿期肝硬化患者的肝硬化菌群失调率显著高于失代偿期肝硬化患者^[45]。

非吸收性抗生素利福昔明净化肠道可减轻内毒素血症和肝病的严重性^[46], 抑制肝纤维化小鼠TLR-4依赖性纤维连接蛋白和血管内皮细胞之间的交叉对话^[47], 从而阻止肝纤维化的进展和门静脉高压的发生。利福昔明治疗后, 轻度HE患者的认知功能明显改善, 细菌种类与代谢产物如血氨、芳香族氨基酸, 以及氧化应激呈负相关, 但没有观察到明显的菌群改变^[48], 表明利福昔明治疗引起细菌代谢功能而不是数量的变化, 其作用机制可能与改善认知相关菌群的代谢功能有关。一项随机对照试验^[49]表明, 益生菌VSL#3降低肝硬化患者因HE住院

应用要点

对于肠-肝轴概念的理解和深入的研究有助于大家重新认识疾病的治疗理念, 在临床工作中将肠道和肝脏这两大器官作为整体施治, 将有利于肠道及肝脏疾病治疗水平的提高。

■名词解释

菌群: 在一个特定环境中寄居的微生物群落, 如皮肤或肠道的菌群; 失调: 体表或体内的微生物失衡, 常局限于肠道; 益生菌: 一种活的微生物, 被人类或动物摄入后对其健康有利。

的风险, 以及Child-Turcotte-Pugh评分和终末期肝病模型评分。益生菌LGG可降低内毒素和TNF- α 水平, 调节肠道菌群(肠杆菌科减少, 梭菌科和毛螺菌科相对丰度增加), 以及代谢产物/微生物相关的氨基酸、维生素和次级胆汁酸代谢改变^[50]。在四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型中, 合生元调节肠道通透性和菌群结构变化, 改善肝脏炎症和纤维化^[51]。表明肠道菌群可作为肝损伤治疗的一个关键点。

4 结论

肠道菌群促进NAFLD和ALD的发生发展, 并介导了终末期肝病并发症的发生。肠道菌群和肝病患者之间似乎存在关联, 但肠道菌群改变引起肝脏疾病主要在动物模型中体现出来, 很少与NAFLD和ALD患者的代谢和免疫特征相关联。故进一步的研究应集中于肝病患者, 评估其微生物基因表达、蛋白和代谢产物, 提高对肠道及其微生物之间微妙平衡的理解可增加对肝病发病机制和治疗策略的新见解。已有足够的证据证实调节肠道菌群治疗肝病的合理性和有效性, 最终的目标是修复肠屏障功能、恢复肠道内稳态, 进而延缓甚至阻止肝病进展。

5 参考文献

- Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S29-S36 [PMID: 26041954 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.12.003]
- Racanello V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-S62 [PMID: 16447271 DOI: 10.1002/hep.21060]
- Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 479-484 [PMID: 9839072 DOI: 10.1139/cjpp-76-5-479]
- Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015; 48: 923-930 [PMID: 26151226 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023]
- Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 8096 [PMID: 25644696 DOI: 10.1038/srep08096]
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]
- Arsalan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16452-16463 [PMID: 25469013 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16452]
- Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, Raymond F, Mansourian R, Chou CJ. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010; 24: 4948-4959 [PMID: 20724524 DOI: 10.1096/fj.10-164921]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaïss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]
- Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524 [PMID: 24440671 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020]
- Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
- Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
- De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, Mingarelli E, Facinelli B, Magi G, Palmieri C, Marziani M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1738-1749 [PMID: 23959503 DOI: 10.1002/hep.26695]
- Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 395-398 [PMID: 22940046 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.018]
- Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2136-2142 [PMID: 24605012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2136]
- Mandrekar P, Ambade A, Lim A, Szabo G,

- Catalano D. An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 2011; 54: 2185-2197 [PMID: 21826694 DOI: 10.1002/hep.24599]
- 22 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- 23 Forsyth CB, Voigt RM, Shaikh M, Tang Y, Cederbaum AI, Turek FW, Keshavarzian A. Role for intestinal CYP2E1 in alcohol-induced circadian gene-mediated intestinal hyperpermeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G185-G195 [PMID: 23660503 DOI: 10.1152/ajpgi.00354.2012]
- 24 Hartmann P, Chen P, Wang HJ, Wang L, McCole DF, Brandl K, Stärkel P, Belzer C, Hellerbrand C, Tsukamoto H, Ho SB, Schnabl B. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2013; 58: 108-119 [PMID: 23408358 DOI: 10.1002/hep.26321]
- 25 Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 166S-171S [PMID: 16344604 DOI: 10.1097/01.alc.0000189280.19073.28]
- 26 Yan AW, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 110-118 [PMID: 22567183 DOI: 10.4254/wjh.v4.i4.110]
- 27 Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, Bertino G, Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16639-16648 [PMID: 25469033 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16639]
- 28 Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, Gobejishvili L, Joshi-Barve S, Ayvaz T, Petrosino J, Kong M, Barker D, McClain C, Barve S. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53028 [PMID: 23326376 DOI: 10.1371/journal.pone.0053028]
- 29 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]
- 30 Xie G, Zhong W, Zheng X, Li Q, Qiu Y, Li H, Chen H, Zhou Z, Jia W. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res* 2013; 12: 3297-3306 [PMID: 23763674 DOI: 10.1021/pr400362z]
- 31 Chiu WC, Huang YL, Chen YL, Peng HC, Liao WH, Chuang HL, Chen JR, Yang SC. Synbiotics reduce ethanol-induced hepatic steatosis and inflammation by improving intestinal permeability and microbiota in rats. *Food Funct* 2015; 6: 1692-1700 [PMID: 25910227 DOI: 10.1039/c5fo00104h]
- 32 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
- 33 Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 211-228 [PMID: 10890317 DOI: 10.1053/bega.1999.0071]
- 34 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]
- 35 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
- 36 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
- 37 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-G175 [PMID: 21940902 DOI: 10.1152/ajpgi.00190.2011]
- 38 Ling Z, Liu X, Cheng Y, Jiang X, Jiang H, Wang Y, Li L. Decreased Diversity of the Oral Microbiota of Patients with Hepatitis B Virus-Induced Chronic Liver Disease: A Pilot Project. *Sci Rep* 2015; 5: 17098 [PMID: 26606973 DOI: 10.1038/srep17098]
- 39 Xu M, Wang B, Fu Y, Chen Y, Yang F, Lu H, Chen Y, Xu J, Li L. Changes of fecal *Bifidobacterium* species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb Ecol* 2012; 63: 304-313 [PMID: 21814872 DOI: 10.1007/s00248-011-9925-5]
- 40 Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Aponte JJ, Pelz K, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967 [PMID: 11693333 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04668.x]
- 41 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364-2370 [PMID: 12358257]
- 42 Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190 [PMID: 9794900 DOI: 10.1002/hep.510280504]
- 43 Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen Y, Li L. Intestinal

同行评价

本文就肠-肝轴失调在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病及肝硬化中的作用研究和恢复肠道稳态在肝病防治中的潜在应用价值进行系统综述。阐述严密, 论证充分, 结论合理。对当前肝病的研究具有指导意义。

- microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients*. *Microb Ecol* 2011; 61: 693-703 [PMID: 21286703 DOI: 10.1007/s00248-010-9801-8]
- 44 Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevens CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; 55: 1154-1163 [PMID: 22095436 DOI: 10.1002/hep.24789]
- 45 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
- 46 Kalambokis GN, Tsianos EV. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55: 655-656 [PMID: 22030839 DOI: 10.1002/hep.24751]
- 47 Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, DuPont HL, Shah VH. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 893-899 [PMID: 22173161 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.013]
- 48 Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- 49 Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 1327-37.e3 [PMID: 25450083 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031]
- 50 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1113-1125 [PMID: 24628464 DOI: 10.1111/apt.12695]
- 51 D'Argenio G, Cariello R, Tuccillo C, Mazzone G, Federico A, Funaro A, De Magistris L, Grossi E, Callegari ML, Chirico M, Caporaso N, Romano M, Morelli L, Loguercio C. Symbiotic formulation in experimentally induced liver fibrosis in rats: intestinal microbiota as a key point to treat liver damage? *Liver Int* 2013; 33: 687-697 [PMID: 23448378 DOI: 10.1111/liv.12117]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状

王卫东, 林杰

王卫东, 林杰, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区 广东省佛山市 528300

王卫东, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科疾病微创治疗方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王卫东与林杰共同完成.

通讯作者: 王卫东, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良蓬菜路1号, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区.
wangweidong1968@126.com
电话: 0757-22318705

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-18

Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status

Wei-Dong Wang, Jie Lin

Wei-Dong Wang, Jie Lin, the First People's Hospital of Shunde, Foshan 528300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Wang, Chief Physician, the Second Department of General Surgery, the First People's Hospital of Shunde, 1 Daliang Penglai Road, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China. wangweidong1968@126.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-18

Abstract

Devascularization and splenectomy have been widely used in the management of portal hypertension in China. In recent years, laparoscopic surgery provides a minimally invasive method and has opened up new avenues for classical surgical procedures. Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy (LSPD) as a new technique for portal hypertension resulting from liver cirrhosis has been adopted in China. In the current review, we discuss the progress in LSPD over the past 20 years in China.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Periesophagogastric devascularization; Laparoscopic treatment; Splenectomy; Portal hypertension; Liver cirrhosis

Wang WD, Lin J. Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3461-3467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3461.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3461>

摘要

在中国, 贲门周围血管离断联合脾切除术是治疗门脉高压症最主要外科手术式. 近年来, 腹腔镜的广泛应用, 为经典的外科术式开辟了新的途径. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术作为一种新技术逐渐被外科医

■背景资料

迄今为止尚没有任何一种有效防治门脉高压症上消化道出血的理想术式. 贲门周围血管离断联合脾切除术一直是我国治疗门脉高压症的主流外科手术式. 但传统开腹手术创伤大, 破坏腹壁的侧支循环, 并且操作空间位置较深、视野不佳. 腹腔镜技术的发展, 为门脉高压症外科治疗提供了新途径.

■同行评议者

魏国, 副主任医师, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科

■ 研究前沿

近几年来, 腹腔镜选择性贲门周围血管离断术加脾切除术逐渐被提出, 是治疗门脉高压症的外科发展趋势, 也是目前研究的热点和重点. 保留脾脏的腹腔镜贲门周围血管离断术也逐渐被重视. 如何进一步改进治疗门脉高压症的外科术式以及长期预防消化道再发出血, 是目前亟待研究问题.

生接受, 文献报道逐渐增多. 本文将就20年来国内人们对腹腔镜下贲门周围血管离断术联合脾切除术治疗肝硬化门脉高压症的研究进展进行简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贲门周围血管离断术; 腹腔镜治疗; 门脉高压症; 脾切除术; 肝硬化

核心提示: 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术作为一种新技术逐渐被外科医生接受, 并且技术已经发展成熟, 在一些较大的医院已基本代替传统的开腹手术成为了治疗门脉高压症的标准术式.

王卫东, 林杰. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3461-3467 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3461.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3461>

0 引言

中国是一个慢性乙型肝炎大国, 约25%-30%肝炎患者逐渐发展为肝炎后肝硬化^[1]. 肝硬化失代偿期并发门脉高压症, 其中食管胃底静脉曲张破裂出血以及脾功能亢进是其中两个主要并发症. 上消化道出血是肝硬化门脉高压症患者致死的主要原因之一. 90%以上的肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张, 其中30%的患者会发生食管胃底静脉曲张破裂出血, 而首次出血后大约2/3的患者会发生再出血^[2]. 约5%-50%的患者死于急性食管胃底静脉曲张破裂大出血^[3]. 虽然内镜、药物和经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)提供了可靠的一线止血效果, 有效降低出血致死率, 但出血相关死亡率仍高达15%-20%^[4,5], 内镜术后出血再发率高达50%^[6]. 外科手术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血近期止血确切, 长期出血再发率低; 另一方面, 脾大并重度脾功能亢进需手术治疗; 故外科手术在门脉高压症治疗中仍占有相当重要的地位.

门脉高压症外科手术治疗主要包括各种断流术以及分流术. 我国患者以肝炎后肝硬化较多, 肝硬化程度较重, 断流术更适合我国门静脉高压症患者^[7]. 在中国, 裘法祖等^[8]从80年

代开始提出贲门周围血管离断联合脾切除术, 至今一直是治疗门脉高压症的主流外科术式. 其原理为通过阻断门奇静脉间的反常血流, 以降低食管胃底曲张静脉的压力, 达到止血目的, 而因其近期止血效果确切, 能维持门静脉血的向肝灌注, 肝功损害轻, 肝性脑病发生率低, 并简单易行, 容易在基层医院开展而备受国内外外科医生的青睐^[9].

近10年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜下贲门血管离断术联合脾切除术(laparoscopic pericardial devascularization and splenectomy, LSPD)逐渐开展并成熟, 文献报道逐渐增多. 本文就近年来国内该领域所取得的主要研究进展进行简要综述, 旨在促进该技术的进一步发展以及推广.

1 LSPD的发展史

自从1991年Delaitre等^[10]首次报道腹腔镜脾切除(laparoscopic splenectomy, LS)以来, LS逐渐为特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)等血液病脾切除的“金标准”^[11]. 1994年许红兵等^[12]在我国完成首例腹腔镜脾切除, 并1997年首次报道了手辅助腹腔镜断流加脾切除术^[13]. 但随后的十年内, 受到腹腔镜技术的限制, LSPD文献报道寥寥无几, 均为个例数报道. 直到2006年全国完成LSPD共22例, 中转开腹4例^[14]. 在这个时期, 手助式腹腔镜脾切除加贲门周围血管离断术被认为是具有前途的一种术式^[15,16]. 有研究^[15,17,18]表明手助腹腔镜对机体免疫及细胞因子水平影响较小, 对肠道和肝功能影响较小, 术后并发症少, 被认为比开腹手术有优越性. 肝硬化门脉高压症患者常合并有巨脾. 直到2008年, 巨脾仍被欧洲内镜外科学会相关指南将其作为腹腔镜脾切除术的禁忌证, 建议用手辅助的方法进行腹腔镜巨脾切除^[19]. 但手助腹腔镜毕竟是一种过渡技术, 而巨脾切除的难度并不阻碍全腹腔镜断流手术的进一步发展. 近10年来, 随着腹腔镜技术的提高以及器械不断更新, 腹腔镜下巨脾切除也能安全开展^[20], 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术不断发展并成熟, 报道例数逐渐增多^[21-24], 有些中心已有超于200多例的大宗例数报道^[25]. 回顾性对照研究^[26-28]表明腹腔镜贲门周围血管离断术治疗门脉高压症是安全、可行, 具有创伤小、

术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、生理功能干扰小、伤口美观等微创优点。

2 LSPD适应证

大部分学者认为腹腔镜断流手术的适应证和禁忌证与传统开腹手术基本相同^[14,29], 手术适应证包括有: (1)肝硬化门静脉高压症患者, 既往有上消化道出血史, 脾脏增大伴脾功能亢进者; (2)食管胃底静脉中度以上曲张, 有呕血史或有静脉曲张破裂出血倾向者; (3)肝功能A级或B级, 无难以纠正的凝血功能障碍。相对禁忌证包括有: (1)有上腹部手术史; (2)有食管、胃底硬化治疗史; (3)曾行脾栓塞, 脾周围轻中、度黏连。禁忌证包括有: (1)肝功能Child C级; (2)长度超过30 cm或质量>2 kg的巨脾; (3)严重的脾周围炎及脾周围黏连; (4)顽固性腹水; (5)合并中晚期肝癌。随着腹腔镜经验的积累和手术器械的进步, 过去部分的腹腔镜贲门周围血管离断术相对禁忌证和禁忌证逐步变为现在的相对适应证和相对禁忌证, 手术适应范围正逐步扩大, 手术适应证也不断地放宽。原则上手术时机尽量不选择急诊手术, 肝功能Child C级尽量改善肝功能至Child B级以上。我们认为对于急性食管胃底静脉曲张破裂出血, 出血量较大, 如其他方法不能止血, 患者的肝功能较好时, 可在积极准备的情况下行急诊手术。另外, 肝功能C级也不是绝对禁忌证^[22], 但如肝功能C级尽量先行非手术治疗改善肝功能后, 限期手术治疗。预防手术不推荐, 但如有食管胃底静脉重度曲张合并红色征阳性, 有出血风险趋向, 可行预防性手术治疗。

3 LSPD的可行性和安全性

门脉高压症患者脾脏常巨大, 脾脏与周围脏器黏连较重, 脾周有丰富的增粗的侧支循环血管, 分离脾周韧带和脾蒂时容易出血; 胃底、贲门及食管周围分布着迂曲扩张的静脉血管, 在离断冠状静脉的穿支静脉时也容易造成意外出血; 加上术前多伴有凝血功能障碍和血小板减少, 增加术中、术后出血的风险, 使LSPD操作难度和手术风险大大增加。据目前文献报道, 腹腔镜门奇断流术平均术中出血量为281 mL(70-550 mL), 手术时间平均为212 min(135-310 min), 中转开腹率为0%-40%, 术后并发症发生率为0%-58.3%(术后并发症主要是腹

水、术后脾热、门静脉血栓等), 术后住院时间平均为10 d(6.5-12 d)^[30]。

LS技术的成熟是推动了LSPD的发展重要因素之一。LSPD安全开展主要有以下几个方面因素: (1)腹腔镜操作器械的进步, 如超声刀系统、Ligaure以及内镜下线型切割缝合器: 超声刀系统能进行精细的解剖操作, 对直径为3-5 mm的血管能够安全、可靠地离断^[31], 确保了清晰的腹腔镜视野; Ligasure系统对7 mm以下的血管均能永久性封闭和完全离断, 对胃短血管等较粗的血管止血效果确切, 明显减少手术出血量以及缩短手术时间^[32,33]。我们的经验是: 应用超声刀或Ligaure的止血效果相对安全的, 但不能完全依赖器械, 应强调精准的分离合血管后用血管夹结扎后再超声刀或Ligaure离断, 以确保安全; 内镜下线型切割缝合器(Endo-GIA)有效处理脾蒂并明显降低分离脾蒂时引起意外大出血的风险, 有效缩短手术时间; (2)切脾的技巧明显提高: 陈小伍等^[34]和许景洪等^[35]各根据自己临床手术经验, 总结脾血管解剖特点, 认为脾蒂血管可分为“集中型”、“分散型”及“迷走型”, 明确为安全处理脾蒂提供了可靠外科的解剖基础; 脾动脉主干预结扎可以减少脾脏充血, 使脾脏体积缩小、变软, 增加腹腔镜下操作空间, 降低意外出血机会^[36]; 处理脾蒂技巧规范化: 目前, 常用的脾蒂处理主要有“一级脾蒂离断法”和“二级脾蒂离断法”两种方法。“一级脾蒂离断法”^[37]即是采用分离脾脏周围韧带后用内镜下线型切割缝合器(Endo-GIA)一次性进行脾蒂离断的, 该方法方便、安全、手术时间短, 适用于集中型为主不同类型的脾蒂, 但是价格昂贵, 也有一次性切割不完全导致大出血以及胰尾损伤的可能; “二级脾蒂离断法”^[34,38]即逐条解剖、分离、结扎及离断二级脾蒂分支血管, 以减少多次搬动脾脏的撕裂脾脏引起不可控制的出血, 适用二级脾蒂较长的分散型脾蒂处理, 但比较耗时, 也有损伤脾蒂血管导致不可控制大出血风险。目前我们使用较多的是在同一个患者术中联合应用一级和二级脾蒂离断法, 发挥各自处理脾蒂时的优点, 同时减少意外情况的发生; (3)掌握了处理血管的手术技巧: 曹庭加等^[39]和何威等^[40]认为正确处理的血管可降低术中出血的风险; (4)手术入路的优化: 武步强等^[41]强调胃后入路优先的方法,

■创新盘点

本文系统地阐述了腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在国内的现状, 并对腹腔镜下选择性贲门周围血管离断流术、保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断流术等术式的进行述评。

应用要点

腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术有望成为了治疗门脉高压症的标准术式。

研究结果表明该入路可明显缩短手术时间, 减少术中出血量。该方法即是先充分分离胃大弯侧和胃底血管, 再从胃后方离断胃胰皱襞, 继续离断胃小弯后层腹膜以及食管后方的穿支血管; 我们课题组^[42]则提出经胃前、后双入路途径, 认为该入路更加符合人体解剖特点, 手术成功率高。该方法依据是冠状静脉及胃左动脉向小弯侧胃壁的血管是沿小弯侧胃前、后壁分层分布的解剖特点, 而门静脉高压症患者胃小弯、贲门周围组织常常由于反复出血和硬化、套扎止血等原因显著增厚。同时, 冠状静脉、食管旁静脉及各条穿支血管迂曲、扩张, 与胃小弯、贲门周围解剖层次不清。首先采用胃前入路切开小弯侧网膜表面的浆膜层, 离断分布于胃前壁的穿支血管; 再将胃上抬从胃后入路在胃胰皱襞近小弯侧胃壁直接分离、离断胃后壁分布的各血管分支。在腹腔镜下操作更为合理, 可以减少冠状静脉主干、食管旁静脉及各条穿支血管的意外损伤, 增加选择性贲门周围血管离断术成功的几率。

4 LSPD的疗效评价

理想的术式应是有效控制上消化道出血, 长期预防再发出血、改善肝功能以及不引起肝性脑病。传统开腹断流手术术后5年和10年再发出血率为6.2%和13.3%, LSPD与开腹手术总体疗效相仿^[43]。术后再发出血主要有以下几个原因: (1)断流不彻底, 遗留高位食管支^[44]。操作过程中要求完全分离出食管下段至少6-8 cm和上半胃, 或者食管更高位, 结扎切断胃短静脉、胃冠状静脉的胃支、食管支、左膈下静脉、胃网膜左静脉、胃后静脉、胃冠状静脉的高位食管支及异位高位食管支^[45]。理论上, LSPD在腹腔镜下放大作用视野比开放手术更好, 离断胃底以及食管下段更彻底, 术后出血风险应较低, 但尚没有相关文献报道LSPD比传统开腹手术在这方面更具有优势; (2)新的侧支循环形成。断流术后门静脉压力仍高^[46], 高压的门静脉系统势必向低压部形成食管胃底新的侧支循环以及静脉曲张的再建立, 从而使术后出血的再发生率明显增高; (3)门脉高压性胃病以及应激性溃疡也是断流术后再次出血的重要因素^[47,48]。据文献报道^[49], 门脉高压性胃病引起门脉高压上消化道出血的比例甚至达到50%-70%。断流术后患者处于应激状态, 导致

胃黏膜的缺血、缺氧, 胃黏膜防御屏障破坏, 加重门静脉高压性胃病, 发生术后消化道出血。腹腔镜断流手术也不能有效改善门脉高压性胃病如何减轻术后门脉高压性胃病的发生, 预防门脉高压性胃病引起消化道出血是将来一个的热点课题; (4)门静脉系统血栓形成是断流术后再次出血的独立危险因素之一^[50]。脾切除术后门静脉系统血栓形成发生高达24%-90%^[51,52], 门静脉系统压力进一步升高, 更易形成新的侧支循环, 促进食管胃底静脉曲张的早期复发。另外, 胃肠道回流障碍, 加重胃肠道的淤血, 增加门脉高压性胃肠道病引起消化道出血的机会。

5 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术

在门脉高压患者中, 腹腔常常有代偿性扩张的交通支, 是机体自我适应性代偿保护调节的一种表现^[53]。其中门奇静脉交通支离门静脉主干最近, 离腔静脉主干也较近, 压力差最大, 其分流作用也最显著。食管旁静脉曲张是门奇静脉间自发形成的主要分流, 其分流量是合理的、适量的和符合生理的, 不同于人为的脾-肾静脉分流术或门-腔静脉分流术^[54]。为了保留存在合理性的生理性分流, 2004年杨镇^[55]率先提出了选择性贲门周围血管离断术, 即是在传统贲门周围血管离断术基础上保留胃冠状静脉近端以及食管旁静脉的完整, 而逐一离断胃冠状静脉进入胃底以及食管旁静脉进入食管下段的穿支静脉。这样既离断了造成出血的穿支血管, 阻断胃底和食管下段出血区的反常血流, 又保留了人体代偿性的合理的自然性分流, 适当降低门静脉血流量, 保证合理肝血流灌注, 缓解胃壁的充血状态和预防门奇静脉间的侧支循环的重建, 从而降低复发出血率。2007年李索林等^[56]率先在国内报道腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术(laparoscopic selective pericardial devascularization and splenectomy, LSSPD)。近年来, 一些研究^[57-59]表明该术式一种安全、可行的微创方法, 近期疗效理想, 具有断流和分流双重作用, 但目前文献报道例数较少, 手术操作的具体步骤描述不清晰, 缺乏术中完整保留食管旁静脉证据。我们课题组^[60]提出了经胃前、后双入路的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术, 认为LSSPD技术上是可行的^[59]。(1)腹腔镜下视野清晰、角度可调、具有放大作用等优点, 能准确辨认、保留冠状静脉

主干和食管旁静脉的完整; (2)发现食管旁静脉常增粗、迂曲, 与食管并不固定于0.5 cm距离, 有时还与食管黏连紧密, 而进入食管壁的穿支静脉也并非垂直进入, 而是从食管旁静脉发出后常与食管伴行一段后才进入食管, 术中通过对食管的牵拉和食管旁组织的反向按压, 可较好地显露食管旁静脉及穿支静脉。另外, 通过术后CT影像重建可显示出冠状静脉和食管旁静脉完整、通畅, 术前CT显示的各条穿支血管、胃壁静脉血管团的消失为该手术的成功提供了重要影像学证据。目前尚缺少前瞻性随机对照研究来证实LSSPD的优点。

6 保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断术

门静脉高压条件下对保脾治疗一直是有争议的话题^[61,62]。脾脏在门静脉高压症形成中起重要作用, 切除脾脏可减少门静脉系统血流, 降低门静脉压力, 缓解脾功能亢进。国内学者在行腹腔镜贲门周围血管离断术时, 均需同时行脾脏切除。孙勇伟等^[63]认为肝硬化门静脉高压时淤血肿大的脾脏对细胞及体液免疫功能有抑制作用, 脾切除后获得改善。汪谦等^[64]对120例门静脉高压症患者行脾切除后长期随访发现受损的肝功能得以改善, 无明显的严重感染发生, 建议不要盲目保脾。但是, 随着人们对脾脏功能的深入研究, 认为脾脏是人体最大的免疫器官, 具有许多重要功能, 而且切脾术后并发症如门静脉系统血栓形成、术后出血增多, 免疫功能下降等^[65], 保脾仍有提倡。武步强等^[66]报道了3例保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断术(spleen-preserving laparoscopic pericardial devascularization, SPLPD), 认为保留脾脏简化了手术步骤、缩短了手术时间和保留脾周已经建立的侧支血管, 避免了与切脾相关的许多术后并发症。有学者^[67]对术前已明显开放的脾肾分支实施保脾手术。我们课题组目前已完成了5例SPLPD, 术中出血少, 无术后并发症, 近期疗效理想。我们认为如无脾大以及中度以下脾功能亢进, 行腹腔镜断流手术时可保留脾脏。

7 结论

迄今为止尚没有任何一种有效防治门脉高压症上消化道出血的理想术式。对“理想术式”的追求和探索, 是当代门静脉高压症治疗研究

的热点。腹腔镜贲门周围血管离断术在中国已经开展20多年, 技术已经发展成熟。在国内一些较大的医学中心, 全腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术已基本代替传统的开腹手术成为了治疗门脉高压症的标准术式, 但其技术要求高限制了在基层医院的推广。腹腔镜选择性贲门周围血管离断术有望成为更加理想术式。但目前相关文献报道仍以临床病例报道和回顾性研究为主, 随访时间较短, 尚需进一步前瞻性的随机对照研究以及较长的随访时间证实该术式的临床应用价值。

8 参考文献

- 1 庄辉. 我国乙型肝炎防治现状及目标. 中华内科杂志 2008; 47: 793-795
- 2 Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 992-1005 [PMID: 16137597 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.028]
- 3 Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. New methods for the management of esophageal varices. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1641-1645 [PMID: 17461464 DOI: 10.3748/wjg.v13.i11.1641]
- 4 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- 5 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659 [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339]
- 6 Lo GH. Management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 55-67 [PMID: 20123593 DOI: 10.1016/S1607-551X(10)70009-7]
- 7 蒋安, 李宗芳, 王志东, 周蕊, 黎一鸣, 杨正安, 普彦淞, 郭彦锋. 肝硬化门静脉高压症分流术和断流术疗效比较的Meta分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2010; 4: 61-64
- 8 裘法祖, 戴植本, 刘飞龙, 龚本琼, 宣正荣. 贲门周围血管断流术的评价. 中华外科杂志 1983; 21: 275-277
- 9 杨振, 裘法祖. 门静脉高压症外科临床现状与展望. 中国实用外科杂志 1997; 17: 451-452
- 10 Delaitre B, Maignien B. [Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case]. *Presse Med* 1991; 20: 2263 [PMID: 1838167]
- 11 Kucuk C, Sozuer E, Ok E, Altuntas F, Yilmaz Z. Laparoscopic versus open splenectomy in the management of benign and malign hematologic diseases: a ten-year single-center experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15: 135-139 [PMID: 15898903 DOI: 10.1089/lap.2005.15.135]
- 12 许红兵, 萧荫祺, 李为民. 电视腹腔镜脾切除1例报告. 内镜外科杂志 1994; 1: 293
- 13 许红兵, 萧荫祺, 李虎城, 郑方, 涂向群. 电视腹腔镜脾切除术及断流术. 中国普通外科杂志 1997; 6: 354-357
- 14 张建平, 汪宝林, 赵庆洪, 徐凛峰. 腹腔镜脾切除加

■名词解释

腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除: 即使采用腹腔镜技术, 在腹腔镜下离断食管下段和胃底贲门区的反常血流, 切除脾脏, 以降低食管胃底曲张静脉的压力, 达到治疗食管胃底曲张静脉破裂出血以及脾功能亢进的目的。

同行评价

本文全面回顾了我国腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症现状, 并引用作者的原创性研究成果, 特别是前后双入路的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的手术改良对其他术者有着借鉴意义。

- 贲门周围血管离断术(附59例报道). 中国内镜杂志 2007; 13: 455-457
- 15 冯泽荣, 贺孝文, 廖轲. 手助腹腔镜与开腹脾切除加门奇断流术对机体免疫功能和创伤反应影响临床研究. 中国内镜杂志 2003; 9: 39-41
- 16 甄作均, 陈焕伟, 蔡云峰, 李梅生. 手助腹腔镜脾切除联合门奇静脉断流术. 中国微创外科杂志 2006; 6: 436-437
- 17 陈声飞, 李学明, 陈海鸣. 手助腹腔镜脾切除门奇静脉断流术与开腹手术的临床对比研究. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 40-42
- 18 刘昶, 许军, 纪艳超, 孙备. 手助腹腔镜与开腹脾切除、贲门周围血管离断术的临床分析. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 285-288
- 19 Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot JF, Leandros E, Lechner K, Rhodes M, Silecchia G, Szold A, Targarona E, Torelli P, Neugebauer E. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22: 821-848 [PMID: 18293036 DOI: 10.1007/s00464-007-9735-5]
- 20 洪德飞, 郑雪咏, 彭淑牖, 高敏, 吴加国, 曹倩. 完全腹腔镜巨脾联合贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症. 中华医学杂志 2007; 87: 820-822
- 21 段鑫, 何涛, 郑直, 郑英健, 李明杰. 完全腹腔镜下脾切除联合贲门周围血管离断术的临床应用. 中华普通外科杂志 2010; 25: 702-705
- 22 王卫东, 陈小伍, 梁智强, 冯家立, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. 全腹腔镜贲门周围血管离断术治疗门脉高压症. 中国微创外科杂志 2011; 11: 524-527
- 23 董瑞, 杜锡林, 王青, 阴继凯, 赵磊, 李江斌, 樊东, 陈安, 张章, 鲁建国. 腹腔镜脾切除联合断流术治疗门静脉高压症. 中华普通外科杂志 2014; 29: 105-107
- 24 Zheng X, Liu Q, Yao Y. Laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization is a safe, effective, minimally invasive alternative for the treatment of portal hypertension with refractory variceal bleeding. *Surg Innov* 2013; 20: 32-39 [PMID: 22461108 DOI: 10.1177/1553350612441863]
- 25 Cheng Z, Li JW, Chen J, Fan YD, Guo P, Zheng SG. Therapeutic effects of laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization on liver cirrhosis and portal hypertension in 204 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 612-616 [PMID: 24960036 DOI: 10.1089/lap.2014.0036]
- 26 Jiang XZ, Zhao SY, Luo H, Huang B, Wang CS, Chen L, Tao YJ. Laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3421-3425 [PMID: 19610145 DOI: 10.3748/wjg.15.3421]
- 27 Xin Z, Qingguang L, Yingmin Y. Total laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization in the management of portal hypertension: a comparative study. *Dig Surg* 2009; 26: 499-505 [PMID: 20090339 DOI: 10.1159/000236033]
- 28 王文静, 唐勇, 张宇, 陈庆, 万赤丹. 腹腔镜脾切除及贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症的疗效评价. 腹部外科 2014; 27: 373-376
- 29 王卫东. 腹腔镜贲门周围血管离断术的临床应用. 岭南现代临床外科 2011; 11: 87-90
- 30 姚英民, 郑鑫. 腹腔镜治疗门静脉高压症现状. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 4-9
- 31 Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, Olweny E, Sundaram C, Clayman RV. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol* 2003; 169: 697-700 [PMID: 12544345 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)63995-X]
- 32 刘清波, 王卫东, 吴志强, 陈小伍, 冯剑平, 何威. Ligasure血管闭合系统在腹腔镜脾功能亢进脾切除中的应用(附28例报告). 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 286-288
- 33 Hong D, Cheng J, Wang Z, Shen G, Xie Z, Wu W, Zhang Y, Zhang Y, Liu X. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism. *Surg Endosc* 2015; 29: 3819-3826 [PMID: 25783835 DOI: 10.1007/s00464-015-4147-4]
- 34 陈小伍, 王卫东, 冯剑平, 刘清波. 腹腔镜二级脾蒂离断法脾切除. 中国微创外科杂志 2008; 8: 24-25
- 35 许景洪, 卢榜裕, 蔡小勇, 陆文奇, 黄裕斌, 黄飞. 腹腔镜下脾切除脾血管的解剖基础及临床应用. 中国微创外科杂志 2008; 8: 26-28
- 36 何威, 王卫东, 刘清波, 吴志强, 冯剑平, 陈小伍. 脾动脉主干结扎法腹腔镜巨脾切除术. 肝胆外科杂志 2010; 18: 372-374
- 37 洪德飞, 郑雪咏, 严力锋, 王钊, 沈波, 彭淑牖. 免切割闭合器完全腹腔镜巨脾切除联合贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2008; 8: 21-23
- 38 洪德飞, 郑雪咏, 彭淑牖. 二级脾蒂离断法在腹腔镜巨脾切除联合贲门周围血管离断术中的应用. 中华普通外科杂志 2006; 21: 706-708
- 39 曹庭加, 胡逸林, 李汉军, 汪波, 张扬, 卢绮萍. 腹腔镜门静脉高压症贲门周围血管离断术的风险评估和手术技巧. 中华腹腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 439-442
- 40 何威, 王卫东, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 陈坚平, 林杰. 全腹腔镜贲门周围血管离断术中血管处理技巧. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 234-235
- 41 武步强, 陈广斌, 李韶霞, 降凌燕, 常妞平, 秦君, 栗彦琪, 杨洁泉, 何招才. 腹腔镜脾切除联合选择性贲门周围血管离断术的技术改进. 中华普通外科杂志 2013; 28: 804-805
- 42 王卫东. 腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的方法和技巧. 岭南现代临床外科 2013; 13: 84-86
- 43 周光文, 杨连粤. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2015). 中国实用外科杂志 2015; 35: 1086-1090
- 44 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术彻底断流的探讨. 中国实用外科杂志 2001; 21: 550-552
- 45 姚英民, 郑鑫. 腹腔镜治疗门静脉高压症现状. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 4-9
- 46 冷希圣. 门静脉高压症断流手术的争论. 现代实用医学 2008; 20: 497-499
- 47 任辉, 李志伟, 肖朝辉, 刘振文, 王港, 孙涛, 李磊. 门静脉高压症断流术后上消化道再出血诊治体会. 中国普通基础与临床杂志 2008; 15: 448-449
- 48 冯贤松, 韩群, 李承龙. 门静脉高压症术后应激性溃疡大出血的处理. 中华普通外科杂志 2006; 21: 370-371
- 49 陈立波, 杨镇, 刘飞龙, 戴植本. 贲门周围血管离断术的远期疗效及评价. 腹部外科 1999; 12: 50-52
- 50 吕毅, 李慕行, 刘学民, 马锋, 王万里, 向俊西, 王博, 刘昌. 门静脉高压症脾切除联合贲门周围血管离断

- 术后消化道再出血的危险因素分析. 中华消化外科杂志 2013; 12: 827-831
- 51 孙勇伟, 吴志勇. 门静脉高压症外科手术后门静脉系统血栓形成. 腹部外科 2007; 20: 203-204
- 52 杨冬艳, 王辉, 高东梅, 孙志霞. 门奇断流术后门静脉系统血栓的超声诊断. 中华超声影像学杂志 2005; 14: 634
- 53 谢敏, 黄晶, 潘一民, 许碧云. 断流术中保留门体交通支的临床意义. 中华普通外科杂志 2006; 21: 689-691
- 54 蒋春晖, 徐庆, 罗蒙. 选择性贲门周围血管离断术的临床应用前景. 外科理论与实践 2009; 14: 101-102
- 55 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术. 临床外科杂志 2004; 12: 393-394
- 56 李索林, 左长增, 于增文, 李英超, 徐伟立. 内结扎法腹腔镜巨脾切除联合选择性贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2007; 7: 20-22
- 57 潘孟, 蔡小勇. 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症. 中华普通外科杂志 2012; 27: 357-359
- 58 武步强, 秦君, 栗彦琪, 杨洁泉, 何招才, 晏文, 李韶霞, 陈广斌. 腹腔镜下脾切除联合选择性贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2012; 12: 1075-1078
- 59 王卫东, 林杰, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. 全腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的可行性. 中华腹腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 284-287
- 60 王卫东, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平, 林杰. 腹腔镜经胃前、后双入路选择性贲门周围血管离断术. 中华普通外科杂志 2013; 28: 889-890
- 61 冷希圣. 门静脉高压症治疗的现状与展望. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 1-3
- 62 李志伟, 张培瑞, 张绍庚. 门静脉高压症断流术的争议. 中华消化外科杂志 2013; 12: 823-826
- 63 孙勇伟, 吴志勇, 陈治平, 焦哲, 倪醒之, 凌伟, 罗蒙, 徐琳. 肝硬化门静脉高压脾切除后免疫功能状况. 中华肝胆外科杂志 2000; 6: 344-345
- 64 汪谦, 彭慧, 黄洁夫. 门静脉高压病理脾切除疗效分析与远期随访. 中华肝胆外科杂志 2000; 6: 341-343
- 65 朱继业, 倪彦彬. 保脾断流术治疗门静脉高压症. 中华消化外科杂志 2013; 12: 820-822
- 66 武步强, 陈广斌. 保留脾脏的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症性大出血. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1198-1200
- 67 张程鹏, 侯东生, 叶劲松, 李青峰, 刘衍民. 腹腔镜贲门周围血管离断术中已开放脾肾分流支的处理. 腹腔镜外科杂志 2008; 13: 207-209

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药

雷招宝

■背景资料

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是治疗酸相关性疾病的常用药物。PPI 长期使用可引发一系列安全性的问题, 并且目前世界范围内超说明书用药或滥用情况非常普遍。因此, PPI 的临床合理用药问题值得重视。

雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

雷招宝, 主任药师, 从事药事管理、药品不良反应监测与临床合理用药方面的工作。

作者贡献分布: 本文由雷招宝独立完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云南大道553号, 丰城市人民医院药剂科。fcszlzb@163.com
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2016-03-25
修回日期: 2016-04-29
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-18

Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors

Zhao-Bao Lei

Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. fcszlzb@163.com

Received: 2016-03-25
Revised: 2016-04-29
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-18

■同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a class of important drugs for treating acid related diseases, such as gastroesophageal reflux diseases (GERD), peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, and upper gastrointestinal bleeding. When combined

with other drugs, PPIs can be used for the eradication of *Helicobacter pylori*. Short-term use of PPIs can cause allergic reactions, adverse reactions of the hematologic system, the digestive system and the nervous system and so on. Long-term use of PPIs can cause a series of new safety issues, such as increased risk of infection, vitamin B₁₂ deficiency caused by the lack of nutrients, fractures, hypomagnesemia, occurrence or development of atrophic gastritis, interstitial nephritis, microscopic colitis, increased risk of serious skin allergy and so on. However, inappropriate use and off-label use of PPIs, and even abuse of PPIs are very common worldwide. Therefore, clinical rational use of PPIs should be emphasized among the relevant national administration departments, clinicians and pharmacists.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Adverse reactions; Rational use

Lei ZB. Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3468-3475 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3468.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3468>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是临床治疗酸相关性疾病, 如胃食管反流、消化性溃疡、卓-艾综合征、上消化道出血以及与其他药物联用根除幽门螺杆菌的重要的常用药物。这类药物短期使用可引起过敏反应、血液系统、消化系统和神经系统等

不良反应,长期使用可引发一系列新的安全性问题,如增加感染风险,使营养成分缺乏而引起维生素B₁₂缺乏、骨折、低镁血症,促进萎缩性胃炎的发生或发展,引起间质性肾炎,致显微镜结肠炎,增加严重的皮肤过敏反应的风险等。然而,世界范围内PPI的超适应症用药或滥用情况非常普遍。因此,国家有关管理部门、临床医生、药师都应关注PPI的临床合理用药问题。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 不良反应; 临床合理用药

核心提示: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)在治疗酸相关性疾病的同时,可引起多种不良反应和潜在用药风险。由于临床医生对这些不良反应和潜在用药风险缺乏足够的认识,故导致了PPI的不适当使用或滥用。本文在综述PPI潜在用药风险的基础上,提出了规范使用PPI的管理措施。

雷招宝. 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3468-3475 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3468.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3468>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是酸相关疾病治疗领域里具有划时代意义的里程碑。自1989年第一个PPI奥美拉唑(Omeprazole)问世及临床使用以来,在不到12年的时间里一共上市了奥美拉唑、兰索拉唑(Lansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)和埃索美拉唑(Esomeprazole)等5个PPI^[1],并且都已在国内临床得到广泛应用。到目前为止,被中国药品监督管理部门批准的PPI的临床适应证包括:消化性溃疡、胃食管反流性疾病、卓-艾综合征等,与抗菌药物联合治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染,静脉注射治疗上消化道出血等。PPI短期使用耐受性良好,但长期使用尤其是大剂量长期使用则存在诸多安全性问题。正是临床医生对PPI长期使用的安全性认识不足,导致了PPI不适当使用甚至是滥用。因此,PPI长期使用的安全性与临床合理用药问题必须引起政府有关部门、临床医务人员的广泛关注。

1 PPI常见的不良反应

PPI短期使用的不良反应(adverse drug reactions, ADRs)不多见,总发生率约1%-3%,撤药率1%-2%,且PPI之间无明显差别。据对2812例患者的研究,奥美拉唑致头痛、腹泻、恶心和皮疹的发生率分别为2.4%、1.9%、0.9%和1.1%,与西咪替丁和雷尼替丁相似;在5669例患者中进行的前瞻性随访研究发现使用兰索拉唑报告最多的ADRs为腹泻4.1%、头痛2.9%、恶心2.6%,与泮托拉唑相似(腹泻1.5%、头痛1.3%、头晕0.7%、瘙痒0.5%、皮疹0.4%、恶心0.015%);3556例服用雷贝拉唑1年,最常见的ADRs为头痛2.4%,与安慰剂的3.1%相似^[2]。可见,PPI是一类安全性比较高的药物。

2 PPI不常见的不良反应

2.1 酸反跳 有关PPI与酸反跳的问题陈维娜等^[3]

在本刊已有比较详细的论述。酸反跳是指在停止PPI治疗之后,胃酸的分泌超过了治疗前的水平^[4]。在临床治疗中,除了高血压、糖尿病等需要终生服药以外,大多数疾病的治疗是不需要终生用药的,酸相关性疾病的治疗也不例外。由于世界范围内西咪替丁、雷尼替丁等组胺H₂-受体阻滞剂临床用量的不断下降(减少约70%),PPI用量则不断上升(增加1318%,均为澳大利亚资料)^[5],因此PPI相关的酸反跳现象将会越来越多地得到临床医生的关注。

PPI治疗者约40%会出现酸反跳现象^[5]。高胃泌素血症和壁细胞对组胺的敏感性增加是酸反跳现象的两个重要致病机制^[3,5]。PPI治疗期间胃泌素水平和嗜铬蛋白A水平的增加可预测停药后酸反跳现象是否发生。研究^[4]发现仅在PPIs治疗的第8周和第10周才可见胃泌素水平与胃肠症状评分存在明显的相关性。PPI的酸反跳现象可能与剂量无关,而与疗程可能有关,因为一旦理想的治疗剂量确定以后再增加剂量并不使疗效同步提高,血浆药物浓度也不与质子泵抑制作用相平行^[1]。PPI疗程越长则酸反跳现象持续时间越长^[4]。治疗酸相关疾病的药物与疗程不同,则酸反跳现象发生与持续的时间也不同,如含镁、铝、钙等的抗酸剂停药1 d出现酸反跳现象,H₂-受体阻滞剂治疗4 wk停药后2 d出现酸反跳并持续10 d,PPI治疗4 wk或8 wk后1 wk或2 wk出现酸反跳并持续2 wk或4 wk^[5]。

■ 研发前沿

我国已上市的PPI有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑和艾普拉唑等,相信仍不断有新的PPI问世。由于PPI的长期使用存在潜在安全性风险,因此,如何使其临床利益最大化、潜在用药风险最小化,本文提出了政府有关部门、医药行业协会以及临床医生和药师今后如何规范使用PPI的重要研究课题。

■ 创新盘点

国内外有关PPI长期使用的不良反应及潜在用药风险以及医疗机构的临床医生和药师有关PPI不合理用药调查及院级管理措施的报告均逐年增多。本文在综述PPI潜在用药风险的同时,提出了建立更高层级的规范使用PPI的建议。

既然PPI的酸反跳现象难以避免(无适应证的人群避免使用PPIs则可避免^[3]),那么有没有减轻其程度和缩短其持续时间的好办法呢?间歇服药或按需服药,尽量缩短PPI疗程,停用PPI后使用含镁、铝或钙的抗酸剂或H₂-受体阻滞剂进行短时间的降阶治疗,或PPI联合胃泌素受体拮抗剂治疗等都是不错的选择^[3-6],通过测定PPI逐渐停药过程中碱潮的方法也许可预防酸反跳现象^[7],期待此类临床研究报道的出现。

2.2 低镁血症 正常血清Mg²⁺浓度为0.75-1.25 mmol/L,低于0.75 mmol/L即属低镁血症。PPI引起的低镁血症是一种不良反应,即目前临床应用的PPI均可引起低镁血症^[8]。最近美国FDA不良事件报告系统数据显示,低镁血症只占PPI总AEs的1%,并指出服用泮托拉唑的老年妇女危险性最高^[8]。PPI致低镁血症具有如下特点^[8-13]:(1)短期应用PPI对镁的吸收无影响,只有长期(≥1年)PPI治疗才可发生低镁血症;(2)严重的低镁血症(血Mg²⁺低于0.5 mmol/L时)可产生致命的临床后果,如恶性心律失常(Q-T间期延长)、手足抽搐、癫痫发作、意识不清等;(3)口服或胃肠外给予镁短时间缓解症状有效,但难以纠正血Mg²⁺水平,只有停用PPI后血Mg²⁺才会迅速恢复正常;(4)PPI致低镁血症是可逆的,停药后血Mg²⁺迅速恢复正常,但再次使用该PPI或其他PPI可导致低镁血症迅速再现;(5)PPI致低镁血症的机制仍不清楚,可能的机制包括PPI通过有效TRPM6/7通道功能而减少小肠镁的吸收。PPI引起的低次氯酸血症(hypochloridria)也是可能的机制之一,但不是主要的机制;(6)低镁血症常常伴发低钾血症,低钙血症也常常发生(通过损害甲状旁腺激素的分泌);(7)PPI联合使用利尿剂或肾毒性药物可能增加低镁血症发生概率;(8)如果使用PPI发生了低镁血症,但又需要长期使用抑酸剂治疗的话,H₂-受体阻滞剂是比较好的替代药物。今后临床研究的重点应弄清PPI致低镁血症的确切发病率、危险因素及其致病机制。

2.3 骨折风险 2010年美国FDA就已警讯PPI的使用可增加骨质疏松/骨折的风险^[14]。虽然近年有过一些结果不同的报告,但多数文献的结果是一致的,即PPI的使用可增加骨折的风险^[15-20],比较一致的观点是:(1)在不同的年龄和性别亚组,PPI致骨折的情况可能不一样,有的患者就不一定发生骨折。亚洲人群可能易于发生骨

折^[19];(2)用药时间越长致骨折风险越高^[14];(3)剂量越大致骨折风险越大^[14];(4)致骨折的部位没有选择性,臀部、脊椎及其他任何部位都可产生骨折^[15-20],但以臀部骨折报道最多;(5)骨折属于轻中度,并不严重^[16,20]。因此,在使用PPI前对患者进行骨折风险的评估,只有获益大于骨折风险时才可决定用药,即使患者无传统骨折危险因素存在时也不可大意;尽量使用最低有效剂量;尽量执行最短疗程,如治疗烧心时,用药达到14 d仍无缓解就应停药,并咨询医生;建议1年内用药时间最好不超过3个疗程;定期对患者进行是否需要继续使用PPI的利益-风险再评估,尽量做到PPI治疗风险最小化,利益最大化。

2.4 肺炎风险 由于PPI抑制胃酸分泌,导致上消化道细菌定植增加,从而在生理性反流期间肠道菌丛被吸入呼吸系统而致肺炎的发生。3个大型的病例对照研究纳入36万参与者历时7年的随访证实PPI使用者肺炎风险增加16%-50%^[21-23]。系统性综述和Meta分析均显示PPI的使用可增加肺炎的风险。PPI致肺炎风险性增高有几个明显的特点^[24-27]:(1)无论是门诊还是住院患者,这种风险均增加,尤其是重症监护病房的患者;(2)在PPI开始治疗后的30 d内风险最高,随后的风险则慢慢降低;(3)PPI的给药剂量与肺炎风险呈正相关,剂量在1.5 DDDs(限定日剂量)以内肺炎风险并不增加,但超过1.5 DDDs则肺炎风险显著增加;(4)≤60岁的患者使用PPI治疗发生肺炎的风险显著高于60岁以上的患者。

2.5 胃肠疾病的风险

2.5.1 显微镜结肠炎: 文剑波等^[28]在国内首先提出药源性显微镜结肠炎的概念,指出PPI是可能引起显微镜结肠炎的药物。显微镜结肠炎具有慢性(持续性或间断性)非血性水样腹泻、内镜检查正常或大致正常、结肠黏膜特殊的组织病理学表现等3个典型临床特征,肠镜及钡灌肠检查正常或无特异性改变,只有结肠黏膜活检在显微镜下可见特异性改变。显微镜结肠炎包括胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎两个亚型。近年来有关PPI致显微镜结肠炎的个例报告逐渐增多,其中报告最多的是兰索拉唑^[29]。PPI的使用增加显微镜结肠炎风险已得到进一步的证实^[30,31]。但PPI之间并不存在交叉的致显微镜结肠炎关系,PPI剂量与显微镜

结肠炎之间的关系也没有确定, 合并用药尤其是与非甾体抗炎药合用无疑增加显微镜结肠炎风险^[28,29]. 到目前为止, 国内还没有关于PPI引起显微镜结肠炎的病例报告, 其原因可能是国内临床医生有关PPI致显微镜结肠炎的意识不强, 也可能将PPI引起的显微镜结肠炎误诊为感染性腹泻或腹泻型肠易激综合征^[32], 从而造成误诊误治.

2.5.2 艰难梭菌性腹泻的风险: 2012年美国DCI就发布警讯指出PPI使用由于升高胃内pH值而增加细菌定值, 因而可能使艰难梭菌相关性腹泻(*clostridium difficile-associated diarrhea*, CDAD)的风险2倍升高^[33]. 随后的一些研究^[34-36]得出类似的结论, 使用PPI的住院患者、老年患者(尤其是70岁以上者)、同时使用广谱抗生素的患者发生CDAD风险显著增加, 可导致住院时间延长, 甚至增加死亡率. 需要指出的是, 如果患者服用PPI时出现水样便未缓解、腹痛和发热就应立即就医, 如果停用PPI腹泻仍无改善就应当考虑CDAD的诊断. 尽管CDAD风险与PPI剂量和疗程之间相关性的数据有限, 但在上述高危患者中仍应根据患者的病情使用最小剂量和最短疗程进行治疗.

2.5.3 胃肠肿瘤的风险: Poulsen等^[37]在36268例患者参加的为期1年的大型队列研究中比较了PPI和H₂-受体阻滞剂的使用与胃癌发生的关系. 结果表明, 使用PPI的患者(18790例)中发生胃癌者109例, 使用H₂-受体阻滞剂的患者(17478例)中发生胃癌者52例, 与未使用这两类药物的患者比较, 其发病OR = 1.2(95%CI: 0.8-2.0)和1.2(95%CI: 0.8-1.8); 如果不考虑研究执行的延迟时间间隔问题, 则总的胃癌发病OR = 9.0(95%CI: 6.9-11.7)和2.8(95%CI: 2.0-3.7), 表明PPI使用与胃癌发生存在一定关联性. 最近1篇文献综述^[38]也将PPI的使用与胃神经内分泌肿瘤、胃腺癌和Barrett's食管进展性胃癌联系在一起, 并认为PPI引起的高胃泌素血症增加嗜铬细胞发育不良和胃神经内分泌肿瘤发展的风险, 增加*H. pylori*感染者胃炎的严重程度, 使某些Barrett's食管的患者有向胃腺癌方向发展的趋势. PPI的应用和*H. pylori*感染都可使胃泌素水平升高导致高胃泌素血症(>100-150 pg/mL), 长期的*H. pylori*感染引起的高胃泌素血症极可能与胃腺癌的发生有关, 而*H. pylori*阴性时的高胃泌素血症则

很可能与胃神经内分泌瘤有关^[39]. 既然PPI和*H. pylori*均可致高胃泌素血症, 那么监测胃泌素水平有无必要呢? 由于测定胃泌素水平的费用比较昂贵且临床意义有限, 只有在胃食管反流病对PPI治疗难以奏效以及顽固性或复发性消化性溃疡在未使用非甾体抗炎药和无*H. pylori*感染的情况下才有必要进行胃泌素水平的监测. 另外, 在一个巢式病例对照研究中发现, 长期使用PPI可增加壶腹周围癌风险^[40].

2.6 肾病风险

2.6.1 急性间质性肾炎风险: PPI致急性间质性肾炎(*acute interstitial nephritis*, AIN)是一种罕见而严重的ADEs. 奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑都可致AIN, 其中以奥美拉唑报道最多^[40]. 因此, 可将急性间质性肾炎看做是PPI的类反应. PPI致AIN的诊断仍比较困难, 因为患者的临床症状不典型, 肾活检仍是诊断的金标准. 潜伏期一般为13 wk(范围为1-52 wk, 66%的患者<12 wk), 停药后再次使用PPI可致潜伏期明显缩短. 临床症状有恶心和呕吐30%, 厌食、多尿和出汗25%, 不适17%, 发热15%, 体质量减轻15%, 昏睡15%, 疲劳12%. 大多数患者出现不同程度的发热、皮疹、腰部不适或腰痛、夜尿增多、食欲下降等. 尿常规分析可见脓尿61%, 蛋白尿30%, 嗜酸细胞尿21%, 血尿17%、红细胞血色素正常性贫血37%等. 肾活检可见肾间质内淋巴细胞浸润100%, 嗜酸性细胞浸润80%, 伴巨噬细胞和浆细胞, 这些都与肾间质水肿或肾小管炎有关联. 另外还可见C-反应蛋白升高(80%)和血沉加快等.

分析文献发现, PPI致急性间质性肾炎有以下特点^[40-42]: (1)近期用药者比曾经用药者发生AIN的风险明显升高; (2)年龄越大发生AIN的风险越大, ≥60岁的老年患者发生的比率(3%)明显高于≤59岁者(1.9%); (3)女性的发生比率明显高于男性(60% vs 40%); (4)联合用药发生者比率较高, 尤其是PPI与潜在肾毒性药物(如利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张转换酶抑制剂、非甾体抗炎药)合用发生AIN的风险明显升高.

2.6.2 慢性肾病: Lazarus等^[43]在10482例平均年龄63.0岁±5.6岁[肾小球率过滤<60 mL/(min·1.73 m²)]的中老年患者中的研究发现, 与非PPI使用者比较, PPI长期使用者可明显增加慢性

应用要点

本文从PPI长期用药所存在的用药风险引出临床合理用药问题, 为国家层面的有关PPI临床合理使用、规避其用药风险的指南或技术规范的出台提供参考.

■名词解释

超说明书用药: 是指药品说明书之外的用法, 即国家药品监管部门在药品说明书中没有批准的适应证、给药途径、给药剂量、给药频率及使用疗程等情况。超说明书用药有其合理性的一面, 也有不合理的方面。本文特指其不合理用药的一面。

肾病的风险。而且在进行血液透析的肾病患者中, 尤其是同时使用华法林时, 长期使用PPI治疗可致肾血管硬化^[44]。

2.7 皮肤过敏反应的风险

2.7.1 亚急性皮肤型红斑狼疮: PPI所致亚急性红斑狼疮(subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)似乎是一种类反应, 因为在PPI之间可能有交叉反应。近年的临床病例报告有增多趋势。最近Sandholdt等^[45]报告的24例中男性3例, 女性21例, 平均年龄61岁, 其中兰索拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑和泮托拉唑分别为12、6、4和2例; 4例多次发作, 3例对多种PPI有反应; 潜伏期平均8 mo(1 wk-3.5年); 缓解期平均为3 mo(4 wk-8 mo); 61%抗核抗体阳性, 73%抗Ro/SSA抗体阳性, 33%抗La/SSB抗体阳性, 皮疹常呈广泛性的大疱性损害和局部皮肤坏死的趋势。PPI所致的SCLE正被越来越多的医务人员所重视^[46]。国内未见报告, 可能与患者和医生无此意识或误诊有关, 杨生成^[47]报告的雷贝拉唑致皮肤过敏性疱疹的病例与此类似。

2.7.2 中毒性表皮坏死: 2004年日本报告了首例PPI(兰索拉唑)引起的中毒性表皮坏死(toxic epidermal necrolysis, TEN)^[48], 至2013年已有至少5例报告^[49,50], 且几乎集中在兰索拉唑这一个品种。虽然病例报告不多, 但这种ADR极为严重, 可威胁患者生命, 故应引起临床医生的高度重视。

2.8 维生素B₁₂缺乏 PPI与维生素B₁₂缺乏的关联性仍有争议, 有的报告认为在住院老年患者中损害维生素B₁₂吸收是因胃酸分泌减少的缘故, 与PPI长期使用无关^[51]。Heidelbaugh^[14]认为PPI可以增加维生素B₁₂、维生素C、钙、铁和镁缺乏的风险, 且这种风险在一般人群中相对较低, 但在老年、营养不良、长期血液透析及联合PPI治疗的患者较高。Lam等^[52]在美国一个有25956例维生素B₁₂缺乏和184199例非维生素B₁₂缺乏的社区人群中评价了PPI和H₂-阻滞剂与维生素B₁₂缺乏的关联性。结果发现, 25956例维生素B₁₂缺乏的患者中服用PPI时间≥2年者3120例(12.0%), 服用H₂-阻滞剂≥2年者1087例(4.2%), 21749例(83.8%)未使用PPI或H₂-阻滞剂; 在非维生素B₁₂缺乏患者中, 13210例(7.2%)使用PPI≥2年, 5897例(3.2%)使用H₂-阻滞剂≥2年, 其余165092例(89.6%)未使用PPI或

H₂-阻滞剂; 使用PPI≥2年(OR = 1.65, 95%CI: 1.58-1.73)和H₂-阻滞剂≥2年(OR = 1.25, 95%CI: 1.17-1.34)可增加维生素B₁₂缺乏的风险, 每天服用1.5丸的PPI更显著增加维生素B₁₂缺乏的风险(OR = 1.95, 95%CI: 1.77-2.15), 而每天服用0.75丸的PPI的风险更低(OR = 1.63, 95%CI: 1.48-1.78, *P* = 0.007)。据此认为, 曾经和现在使用酸抑制剂均明显增加维生素B₁₂缺乏症的风险, 使用酸抑制剂时应权衡这种风险与利益。

3 PPI的不合理用药问题

PPI的超说明书用药问题国内外普遍存在, 其中包括无适应证用药、超剂量与超疗程用药等多种情况。据报道^[53-57], 无任何适应证而使用PPI的患者比例可高达45.0%-68.5%。超说明书用药的弊端显而易见, 在增加发生ADEs和不良药物相互作用风险的同时, 增加患者不必要的医药费用负担^[58]。更容易被临床医生忽视的问题是, 原本不需要PPI治疗的患者在使用PPI后由于出现酸反跳现象反而需要接受PPI间歇或长期治疗, 或使仅有轻度反流症状的患者症状加重, 从而需要PPI长期治疗^[3]。近年来PPI超说明书用药问题已经得到国内外学者的关注。

3.1 关注PPI不合理用药的紧迫性 既然不规范使用PPI可致诸多潜在的ADRs和用药风险, 且国内外PPI超说明书用药甚至滥用的现象又非常的严重。滥用PPI一方面增加患者的治疗与预防用药的风险, 并增加患者的医药费用负担; 另一方面又会浪费宝贵的医药资源, 从节约、绿色、环保(生产PPI也存在环境污染的问题)的角度考虑也应减少PPI的使用。因此, PPI的临床合理应用问题已经到了该治理整顿的时候了。政府有关部门和医药行业协会等应将PPI的临床合理应用问题提高到管理抗菌药物合理应用的高度, 将制定PPI相关的临床应用指导原则及临床应用指南纳入工作目标, 使PPI的临床合理应用有章可循。

3.2 规范PPI临床合理用药的可行性 关注PPI的临床合理用药问题至少应成为医学界的共识。政府有关部门(卫生、药品监管、医疗保险以及相关的行业协会等)、临床医师、药师应成为关注PPI临床合理用药的责任主体。关注PPI的临床合理用药是可行的, 具有如下一些共识或基础: (1)PPI可导致酸反跳、低镁血症、

高胃酸血症等显而易见的ADRs, 以及致骨折、呼吸道感染、肠道感染、肾炎、维生素B₁₂缺乏、致胃肠肿瘤等诸多潜在的用药风险; (2)有关PPI致患者用药风险的医药文献(论文)每年数以千百计地增加, 说明专家学者们已逐渐形成了长期使用PPI存在潜在风险的共识; (3)PPI超说明书用药, 甚至滥用PPI的问题日益突出. 国内外有关无适应证使用PPI的调查报告不断增加, 客观上不断强化临床医师合理使用PPI的风险意识; (4)国内外的专家学者就有关PPI不适当使用^[54-58]以及如何规范使用所进行的一些有益探索^[59-62], 为政府有关部门、医药行业协会等制定PPI的临床应用指导原则(指南)和行政管理措施提供了可供借鉴的基础数据.

4 几点建议

要做到合理、规范使用PPI, 建议可从以下几方面入手: (1)修订PPI的使用说明书: 突出PPI所致ADRs的描述, 将PPI的ADRs按常见、少见、罕见和十分罕见等几个层次悉数收入说明书中, 使临床医务人员和患者了解使用PPI(尤其是不规范使用时)可能要承担的用药风险; (2)在药品使用说明书适应证和用法用量项下列出推荐的用药剂量与疗程, 用以指导安全用药; (3)在酸相关疾病诊疗指南中明确PPI的治疗地位, 是首选或是次选, 再次明确其适应证、用法用量与疗程; (4)中华医学会或中国药学会制定相关共识, 明确PPI超说明书用药的适应证、用法用量与疗程; (5)建议医药行业协会(如中华医学会、中国医师协会等)制定PPI临床合理应用指导原则(指南), 为PPI的临床合理用药提供技术规范; (6)鼓励医疗机构制定院级行政管理措施, 对出现超常处方、不合理使用甚至滥用PPI的医生, 提出警告、约谈、经济处罚直至停止处方权的惩罚措施; (7)对PPI超常使用的供应商, 通过约谈、降价、限制月使用量, 直至停用或更换供应商和品牌; (8)建立医师、药师、医药行业协会和政府有关部门多方联动的机制, 相互配合, 加强检查与监督并常态化.

5 结论

PPI的发现与发展是人类治疗酸相关性疾病领域重要的里程碑, 但由于长期使用、超说明书

用药, 甚至是滥用而暴露出了一系列棘手的问题. 如何处理这些问题, 对政府有关部门、医师、药师来说无疑具有较大的挑战性. 只有政府及其有关管理部门(卫生、药品监管、医疗保险以及相关的行业协会等)制定相关的技术与行政干预措施, 临床医生与药师积极支持与配合, 才可能使PPI不合理使用甚至滥用的问题得到一定程度的解决.

6 参考文献

- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2323-2330 [PMID: 20480516 DOI: 10.3748/wjg.v16.i19.2323]
- 陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2951-2955
- Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 515-522 [PMID: 23311977 DOI: 10.3109/00365521.2012.746395]
- Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2011; 100: 148-156 [PMID: 21784332 DOI: 10.1016/j.homp.2011.05.003]
- Barrett TD, Lagaud G, Wagaman P, Freedman JM, Yan W, Andries L, Rizzolio MC, Morton MF, Shankley NP. The cholecystokinin CCK2 receptor antagonist, JNJ-2670109, inhibits gastric acid secretion and prevents omeprazole-induced acid rebound in the rat. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1684-1693 [PMID: 22300007 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01878.x]
- Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* 2011; 77: 451-452 [PMID: 21723045 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.06.007]
- Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 709-716 [PMID: 23808631 DOI: 10.1517/14740338.2013.809062]
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37: 1237-1241 [PMID: 26108134 DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800]
- Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Omeprazole- and esomeprazole-associated hypomagnesaemia: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2012; 9: 322-326 [PMID: 22745572]

■同行评价

药品的滥用始终是临床用药最棘手的问题. PPI长期使用尤其是大剂量的长期使用存在诸多安全性问题. 本文呼吁关注PPI的不良反应与临床合理用药, 选题有很好的社会意义和临床意义.

- DOI: 10.7150/ijms.4397]
- 11 Krupa LZ, Fellows IW. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: [PMID: 24414180 DOI: 10.1136/bcr-2012-006342]
 - 12 Choi SR, Byun JH, Kwon AR. Proton-Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemia and Hypomagnesemia. *An Pediatric Endocrinol Metabolism* 2012; 17: 249-252 [DOI: 10.6065/apem.2012.17.4.249]
 - 13 Mouchantaf R. Proton pump inhibitors: hypomagnesemia accompanied by hypocalcemia and hypokalemia. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2011; 21: 1-2
 - 14 Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125-133 [PMID: 25083257 DOI: 10.1177/2042098613482484]
 - 15 Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 794-800 [PMID: 21701389 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328348a56a]
 - 16 Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519-526 [PMID: 21605729 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007]
 - 17 Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 414-423 [PMID: 25209137 DOI: 10.1007/s11938-014-0030-y]
 - 18 Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, Yang YX. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2501-2507 [PMID: 25986385 DOI: 10.1007/s00198-015-3168-0]
 - 19 Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, Ding WY. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4899-4910 [PMID: 26131063]
 - 20 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494]
 - 21 Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960 [PMID: 15507580 DOI: 10.1001/jama.292.16.1955]
 - 22 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-955 [PMID: 17502537 DOI: 10.1001/archinte.167.9.950]
 - 23 Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust* 2009; 190: 114-116 [PMID: 19203305]
 - 24 Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-344 [PMID: 22697595 DOI: 10.1586/ecp.12.20]
 - 25 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0128004 [PMID: 26042842 DOI: 10.1371/journal.pone.0128004]
 - 26 赵倩瑜, 卓超, 黎毅敏. 质子泵抑制剂对危重监护病房医院获得性肺炎发展及预后的影响. *第三军医大学学报* 2013; 35: 2521-2524
 - 27 Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-398 [PMID: 18794558 DOI: 0003-4819-149-6-200809160-00005]
 - 28 文剑波, 雷招宝. 药源性显微镜结肠炎及其防治. *药物不良反应杂志* 2012; 14: 290-293
 - 29 甘国保, 雷招宝. 兰索拉唑所致显微镜结肠炎62例分析. *药物不良反应杂志* 2015; 17: 15-18
 - 30 Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 749-759 [PMID: 25916221 DOI: 10.1038/ajg.2015.119]
 - 31 Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1702-1707 [PMID: 25153503 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000143]
 - 32 Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C, Diculescu M. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica (Buchar)* 2012; 7: 3-9 [PMID: 23118812]
 - 33 Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-233 [PMID: 22019794 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.030]
 - 34 Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. *Biomed J* 2014; 37: 178-183 [PMID: 25116712 DOI: 10.4103/2319-4170.128002]
 - 35 Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of first recurrence in Clostridium difficile-associated disease. A study of 306 patients hospitalized in a Romanian tertiary referral center. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 397-403 [PMID: 24369321]
 - 36 Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Dücker H, Luedde T, Trautwein C, Tacke F, Koch A. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care* 2014; 29: 696.e11-696.e15 [PMID: 24674763 DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002]
 - 37 Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1503-1507 [PMID: 19352380 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605024]
 - 38 Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug*

- Saf* 2016; 15: 53-63 [PMID: 26560097 DOI: 10.1517/14740338.2016.1118050]
- 39 Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 201-208 [PMID: 25698559 DOI: 10.1093/gastro/gov004]
 - 40 Chien LN, Huang YJ, Shao YH, Chang CJ, Chuang MT, Chiou HY, Yen Y. Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers--A nested case-control study. *Int J Cancer* 2016; 138: 1401-1409 [PMID: 26488896 DOI: 10.1002/ijc.29896]
 - 41 Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Reese PP, Herlim M, Bilker WB, Hennessy S, Strom BL. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1155-1172 [PMID: 22887960 DOI: 10.1002/pds.3329]
 - 42 Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014; 86: 837-844 [PMID: 24646856 DOI: 10.1038/ki.2014.74]
 - 43 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246 [PMID: 26752337 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193]
 - 44 Fusaro M, Noale M, Tripepi G, Giannini S, D'Angelo A, Pica A, Calò LA, Miozzo D, Gallieni M. Long-term proton pump inhibitor use is associated with vascular calcification in chronic kidney disease: a cross-sectional study using propensity score analysis. *Drug Saf* 2013; 36: 635-642 [PMID: 23670724 DOI: 10.1007/s40264-013-0062-6]
 - 45 Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2014; 170: 342-351 [PMID: 24547721 DOI: 10.1111/bjd.12699]
 - 46 Cookson H, Walsh S. Proton pump inhibitors and subacute cutaneous lupus erythematosus: an under-recognized phenomenon? *Br J Dermatol* 2014; 170: 235 [PMID: 24547716 DOI: 10.1111/bjd.12832]
 - 47 杨生成. 雷贝拉唑致皮肤过敏性疱疹的报告. *中国社区医师·医学专业* 2012; 14: 13
 - 48 Matsukawa Y, Hara H, Aoki M, Inada K, Kaneko M, Mitamura K, Sawada U, Sawada S, Horie T, Ochiai T. Toxic epidermal necrolysis induced by a triple-drug regimen for helicobacter pylori eradication. *Clin Drug Investig* 2004; 24: 301-303 [PMID: 17503892 DOI: 10.2165/00044011-200424050-00007]
 - 49 Fracaro TS, Miranda LQ, Sodré JL, Chaves M, Gripp A. Toxic epidermal necrolysis induced by lansoprazole. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 117-120 [PMID: 23539016 DOI: 10.1590/S0365-05962013000100018]
 - 50 Gomes CM. Toxic epidermal necrolysis induced by Lansoprazole: pharmacologic considerations. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 485 [PMID: 23793218 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132636]
 - 51 Cotter PE, O'Keefe ST. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients. *Eur Geriatric Med* 2011; 2: 253-255 [DOI: 10.1016/j.eurger.2011.02.007]
 - 52 Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435-2442 [PMID: 24327038 DOI: 10.1001/jama.2013.280490]
 - 53 Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, Gulati N. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res* 2010; 2: 215-219 [PMID: 21629543 DOI: 10.4021/jocmr447w]
 - 54 Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, Dobbs V, Homa T. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 429-432 [PMID: 23583000 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.021]
 - 55 Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep* 2013; 4: 2042533313497183 [PMID: 24040498 DOI: 10.1177/2042533313497183]
 - 56 阮振寰, 张春玲, 蒋凯. 质子泵抑制药预防骨科手术患者应激性溃疡用药调查. *药物流行病学杂志* 2015; 24: 544-546
 - 57 吕小娟, 艾伟鹏, 马林. 我院外科病房质子泵抑制药使用调查. *药物流行病学杂志* 2016; 25: 43-46
 - 58 Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol* 2012; 5: 65-76 [PMID: 24833936 DOI: 10.4137/CGast.S9588]
 - 59 葛红星, 陈子安, 熊云珍, 雷招宝. 质子泵抑制药不合理使用干预效果评价. *药物流行病学杂志* 2014; 23: 612-615
 - 60 曾泗宇, 严秋江, 陈燕, 杨水源, 卢慧勤. 循环管理法降低质子泵抑制药用药风险. *药物流行病学杂志* 2015; 24: 717-719
 - 61 Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 29-38 [PMID: 25385826 DOI: 10.1177/1060028014558290]
 - 62 McDonald EG, Jones J, Green L, Jayaraman D, Lee TC. Reduction of inappropriate exit prescriptions for proton pump inhibitors: A before-after study using education paired with a web-based quality-improvement tool. *J Hosp Med* 2015; 10: 281-286 [PMID: 25708942 DOI: 10.1002/jhm.2330]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制

庄伟

■背景资料

胃癌是最致命的消化系统恶性肿瘤, 尽管在外科手术和化疗方面有了新进展, 胃癌的预后仍然不乐观。

庄伟, 武警浙江省总队嘉兴医院消化科 浙江省嘉兴市 314000

庄伟, 副主任医师, 主要从事消化内科及消化内镜方面的研究。

作者贡献分布: 庄伟负责整篇文章的思路、研究、撰写及修改。

通讯作者: 庄伟, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队嘉兴医院消化科。
3127037021@qq.com

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-08
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

MiR-155-5p inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4

Wei Zhuang

Wei Zhuang, Department of Digestive Medicine, Provincial Armed Police Corps of Zhejiang, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhuang, Associate Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Provincial Armed Police Corps of Zhejiang, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 3127037021@qq.com

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-08
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of miR-

155-5p to inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer (GC) cells.

METHODS: The expression of miR-155-5p in GC cells was detected by quantitative real-time PCR. The miR-155-5p mimics and inhibitor were designed and transfected into BGC-823 cells. Then, the role of miR-155-5p in GC cell proliferation and invasion *in vitro* was explored. Luciferase reporter assay and Western blot were performed to confirm the target gene of miR-155-5p.

RESULTS: MiR-155-5p expression was significantly down-regulated in GC cells ($P < 0.05$). Overexpression of miR-155-5p inhibited GC cell proliferation and invasion *in vitro*, while down-regulated expression of miR-155-5p promoted GC cell proliferation and invasion. SOX4 was identified as a target of miR-155-5p in GC cells, and SOX4 expression levels were inversely correlated with miR-155-5p. Knockdown of Sox4 inhibited the proliferation and invasion of GC cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MiR-155-5p could inhibit GC cell proliferation and invasion partially by down-regulating SOX4. MiR-155-5p might be a potential therapeutic target for GC treatment in the future.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; miR-155-5p; SOX4; Proliferation; Invasion

Zhuang W. MiR-155-5p inhibits proliferation and

■同行评议者

刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3476-3481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3476.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3476>

摘要

目的: 探究miR-155-5p抑制胃癌细胞增殖和侵袭的机制。

方法: 采用实时定量PCR检测胃癌中miR-155-5p的表达。采用mimics-miR-155-5p转染胃癌细胞, 然后利用荧光素酶检测和Western blot检测miR-155-5p在胃癌细胞的增殖和侵袭。

结果: miR-155-5p在胃癌细胞中比正常组细胞显著下调($P<0.05$)。体外过表达miR-155-5p, 可抑制胃癌细胞的增殖和侵袭, 反之, 下调miR-155-5p促进胃癌细胞增殖和侵袭。SOX4与miR-155-5p表达负相关, 下调SOX4较未处理组胃癌细胞增殖侵袭受到抑制($P<0.05$)。

结论: miR-155-5p可能通过下调SOX4抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。miR-155-5p可能在将来作为GC治疗的潜在治疗靶点。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; miR-155-5p; 性别决定区高迁移率族蛋白4; 增殖; 侵袭

核心提示: 采用实时定量PCR检测胃癌中miR-155-5p的表达。采用mimics-miR-155-5p转染胃癌细胞, 然后利用荧光素酶检测和Western blot检测miR-155-5p在胃癌细胞的增殖和侵袭。miR-155-5p通过下调SOX4抑制肿瘤, miR-155-5p可能是胃癌的潜在治疗靶点。

庄伟. miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3476-3481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3476.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3476>

0 引言

胃癌是消化道恶性肿瘤最致命的类型, 在全球恶性肿瘤死亡率中高居第3位^[1-3]。据统计全球每年有将近百万的人诊断为胃癌^[4,5]。尽管在外科手术和化疗方面有了新进展, 胃癌的预后仍

然不乐观^[6,7]。因此, 更进一步的理解胃癌进展的发病机制和分子机制为开发新的靶向治疗是有必要的。

miRNAs是小的非编码RNA分子绑定在靶mRNAs的3'非翻译区域, 导致翻译抑制和mRNA退化, 在各种各样的生物学事件比如增殖、进展、分化及细胞凋亡中扮演着重要角色^[8-10]。先前关于胃癌组织中miR-155的报道指出, 在一项91例甲醛固定的胃癌组织标本检测发现, miR-155上调表达, 并与腹膜和淋巴结侵袭转移有关, 但在另一项研究中发现, 相对于GES-1细胞, miR-155在胃癌细胞中明显低表达, 过表达miR-155则显著降低SMAD2的蛋白表达。

miR-155-5p在结肠癌, 口腔癌和头颈部鳞状细胞癌中表达上调^[11,12], miRNA-155-5p的高表达与这些肿瘤患者的不良预后息息相关^[13,14]。最近几年, 许多miRNA研究表明, miR-155-5p的表达水平在很多类型的人类癌症中都是不正常的。以前的研究^[15-17]已经表明, 在不同类型的癌症包括胃癌中这些小的重要的分子的异常调节常常与癌症进展息息相关。我们的研究可能为胃癌治疗的进一步研究提供一个新的靶点。此外, 我们通过确定可能的靶向基因来探索miR-155-5p在胃癌发展中的机制。在本研究中, 我们目的是确定miR-155-5p在胃癌中的表达和功能。无论如何, 到目前为止, miR-155-5p在胃癌中扮演的角色和机制还没有报道过。另一方面, miR-155-5p在上皮性卵巢癌, 肝细胞癌和乳腺癌中表达下调, 扮演着肿瘤抑制物的角色。本研究中, 我们需要确定miR-155-5p在胃癌中的表达和功能, 并探讨miR-155-5p参与胃癌的发展机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞系BGC-823、MKN-45和正常胃上皮细胞系GES-1购自中国医学科学院细胞中心。细胞培养于10%的牛胎儿血清, 含链霉素和盘尼西林的RPMI 1640介质中, 环境潮湿, 温度37℃、CO₂浓度50 mL/L。miR-155-5p类似物, 抑制剂和非特异性miRNA负调控分子是从锐博生物公司购买的。SOX4的小干扰RNA由上海吉玛制药技术有限公司设计的。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: 细胞转染是根据厂家的说明书

■ 相关报道

miR-155-5p在胃癌中扮演的角色和机制还没有报道, 在上皮性卵巢癌, 肝细胞癌和乳腺癌中表达下调, 扮演着肿瘤抑制物的角色。

■ 名词解释

miRNAs: 是小的非编码RNA分子, 绑定在靶mRNAs的3'非翻译区域, 导致翻译抑制和mRNA退化, 在各种各样的生物学事件比如增殖, 进展, 分化和细胞凋亡中扮演着重要角色。

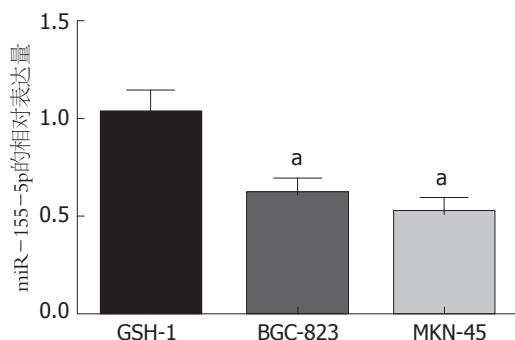


图1 miR-155-5p在胃癌组织和细胞系中表达下调。
* $P < 0.05$ vs GSH-1组。

用脂质体2000直到50 nmol/L的最终浓度。转染后培养48 h, 收集细胞做实时荧光定量PCR分析。所有检测均独立进行3次。

1.2.2 细胞增殖试验: 细胞计数试剂盒(CCK-8, IBL)测定细胞增殖分析, 严格按照说明指示。细胞接种于96孔培养板中, 培养24、48、72及96 h 37 °C在箱中50 mL/L的CO₂。在450 nm处的吸光度是采用微板阅读器测量。所有检测均独立进行3次。

1.2.3 细胞侵袭试验: 细胞的侵袭能力的测定采用Transwell侵袭小室, 严格根据说明指示。培养48 h后, 细胞被转移到上腔无血清RPMI 1640培养基。下室中加入含10%胎牛血清的RPMI 1640培养。细胞孵育24 h在37 °C在湿润气氛中CO₂与50 mL/L。然后, 在下表面上的浸润细胞进行染色, 结晶紫染色和计数的光镜。所有检测均独立进行3次。

1.2.4 实时荧光定量PCR: 总RNA是用提取试剂从组织或者细胞提取出来的, 然后将miRNA和mRNA逆转录为cDNA。逆转录是使用逆转录试剂盒进行的。实时荧光定量PCR使用SYBR Green PCR试剂盒在ABI7500快速实时PCR系统进行的, 操作过程按照厂家说明书。miR-155-5p的表达均一化到U6, SOX4 mRNA均一化到GAPDH。所有的试验都重复3次。相关基因的表达用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的方法计算的。

1.2.5 荧光素酶试验检测试验: SOX4的3'非翻译区域序列预测与miR-155-5p有关, 或者是预测靶点的一个变异序列整合和插入在pGL3的催化剂载体pGL3-SOX4-wt和pGL3-SOX4-mut。细胞是在一个24孔培养皿中培育的, 然后分别用miR-155-5p类似物或者miRNA控制物, 含有萤火虫荧光素酶的野生型或者突变型pGL3-

SOX4质粒, 含有海肾荧光素酶的pGL3-SOX4载体转染。用脂质体2000试剂进行转染。转染48 h后收集细胞并且用双荧光素酶报告分析。所有检测均独立进行3次。

统计学处理 应用SPSS20.0软件分析, 数据以mean±SD表示, 对所有的样本进行正态检验, 采用方差分析法进行组间比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-155-5p在胃癌组织和细胞系中表达下调 miR-155-5p在20组胃癌组织和非肿瘤组织中的表达是用实时荧光定量PCR方法检测的。我们发现miR-155-5p在胃癌组织中比在非肿瘤组织中明显下调。此外miR-155-5p在胃癌细胞系中的表达与在正常胃上皮细胞系GES-1中的表达相比也明显降低(图1)。

2.2 miR-155-5p抑制细胞增殖和侵袭 为了研究miR-155-5p在胃癌发病机制中所扮演的角色, miR-155-5p类似物, 抑制剂和相关阴性控制变量组分别整合和转染进BGC-823细胞。结果表明, 用miR-155-5p类似物转染的实验组BGC-823细胞中miR-155-5p的表达水平比空白对照组升高了, 而用miR-155-5p抑制剂的实验组miR-155-5p的表达水平比空白对照组降低了。接下来我们研究miR-155-5p对BGC-823细胞增殖的影响。miR-155-5p类似物转染的实验组的细胞增殖率比空白对照组明显降低了。相反, miR-155-5p抑制剂明显提高了BGC-823细胞的增殖率(图2)。

为了检测miR-155-5p是否影响胃癌细胞的活动, 进行侵袭试验。结果显示与空白对照相比, miR-155-5p类似物显著降低BGC-823细胞的侵袭力, 然而miR-155-5p抑制物提高细胞的侵袭能力(图2)。

2.3 SOX4是miR-155-5p的一个直接靶点 我们发现SOX4 mRNA的3'非翻译区域含有一个miR-155-5p的靶点。为了确定SOX4是miR-155-5p的一个直接靶点, 进行了荧光素酶检测试验。结果表明miR-155-5p明显抑制野生型而不是变异型SOX4的3'-UTR的荧光素酶活性。此外, 实时定量PCR分析显示miR-155-5p的过表达显著降低BGC-823细胞SOX4的表达(图3)。

2.4 SOX4对细胞增殖和侵袭的影响 为了确定SOX4在胃癌细胞的增殖和侵袭中作用, 在

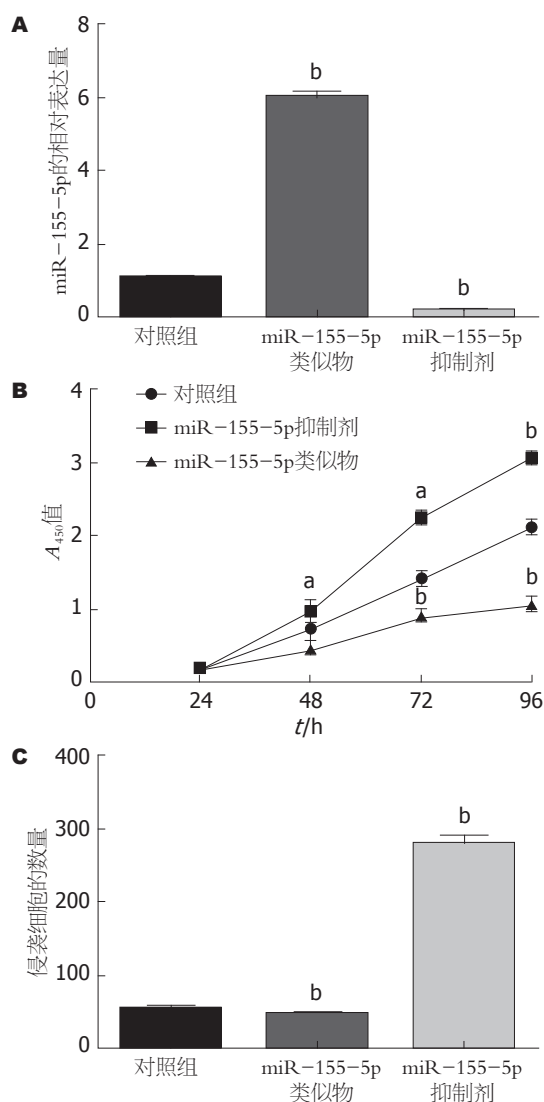


图 2 miR-155-5p抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。A: 在miR-155-5p类似物和抑制剂中miR-155-5p的表达量; B: miR-155-5p抑制胃癌细胞的增殖; C: miR-155-5p抑制胃癌细胞的侵袭。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组。

BGC-823细胞中用小干扰RNA敲除了SOX4。用si-SOX4转染的SOX4的表达水平与空白对照组相比明显降低了。敲除SOX4与空白组转染了si-NC的细胞对照抑制了BGC-823细胞的增殖和侵袭。这些结果显示, 敲除SOX4和miR-155-5p过表达作用相似, SOX4是miR-155-5p重要的功能靶点(图4)。

3 讨论

本研究探究miR-155-5p在胃癌患者的肿瘤增殖和侵袭中作用。结果发现miR-155-5p的表达在胃癌患者中下调。miR-155-5p过表达明显抑制胃癌细胞的增殖和侵袭, 相反, miR-155-5p的表达下调促进胃癌细胞的增殖和侵袭。结果

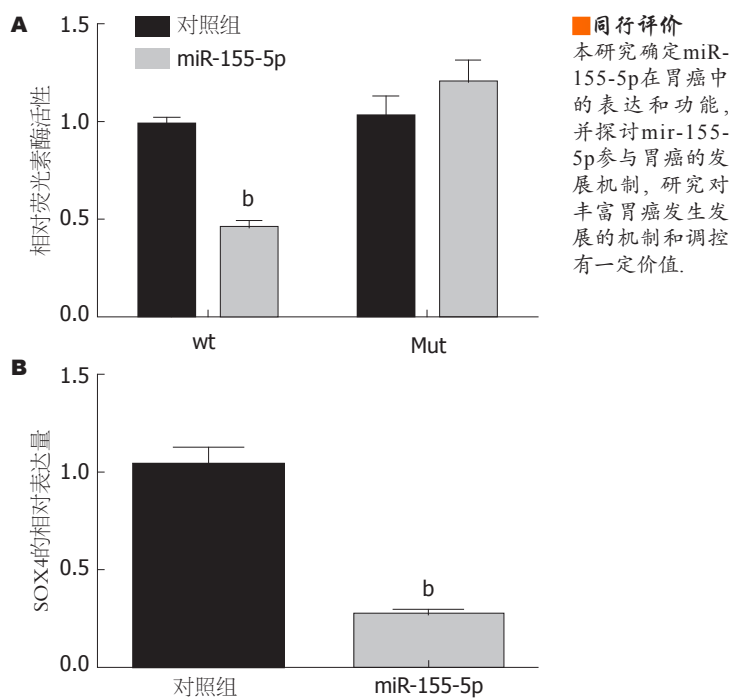


图 3 SOX4是miR-155-5p的直接作用靶点。A: 荧光素酶活性检测; B: SOX4的相对表达量。* $P<0.01$ vs 对照组。

表明miR-155-5p可能在胃癌的增殖和侵袭中抑制肿瘤。进一步研究了miR-155-5p抑制胃癌细胞增殖和侵袭的分子机制。

我们用生物信息学和实验确定了在胃癌细胞中SOX4^[18]是miR-155-5p的一个直接靶点。发现SOX4的mRNA的3'非翻译区域包含着一个miR-155-5p的补充序列。miR-155-5p的过表达显著降低胃癌细胞SOX4的表达。SOX4基因是转录因子的SOX4家族的一个成员, 在胚胎发育, 细胞分化和增殖中扮演重要角色^[19,20]。最近的研究^[21-23]表明SOX4可能导致肿瘤演进。SOX4的表达水平在人类多种肿瘤中都上调, 包括非小细胞肺癌, 前列腺癌, 结肠癌和肝癌。而且, SOX4的过表达提高前列腺癌细胞的增殖, 用siRNA敲除SOX4显著降低细胞迁移和侵袭, 表明SOX4在癌症转移中的重要作用^[24,25]。Song等^[26]发现了SOX4过表达是乳腺癌患者的一个不良预后因素。此外, 大量的研究显示miRNAs在SOX4的调节中扮演着重要角色^[27,28]。也有研究通过以SOX4为靶点报道了miRNA-138抑制卵巢癌细胞侵袭和转移^[29,30]。

然而SOX4在胃癌细胞中的表达机制仍然不清楚的。在我们的研究中SOX4在胃癌组织中表达上调; SOX4在胃癌细胞系中的表达水平比正常胃上皮细胞系GES-1明显升高。此外,

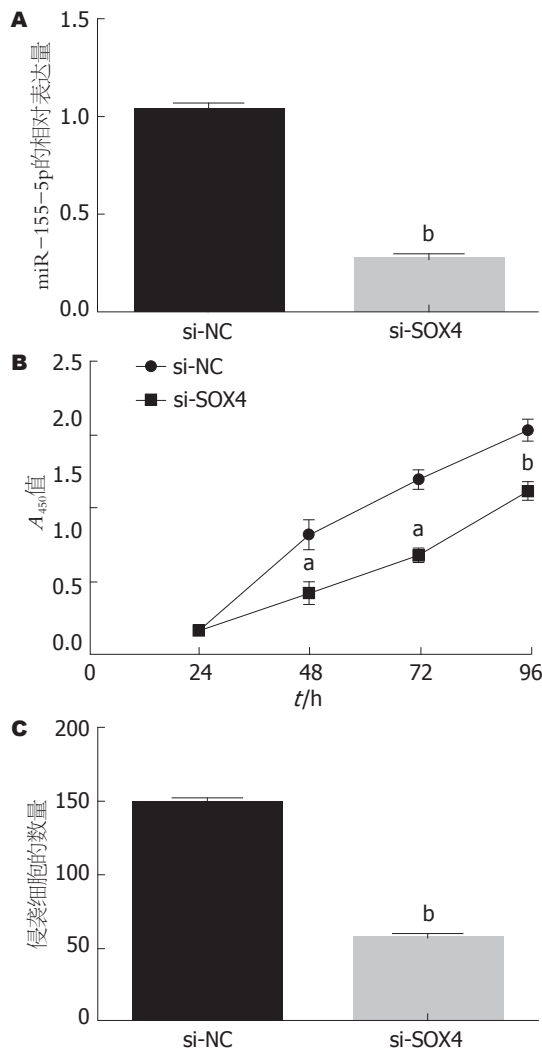


图 4 SOX4对细胞增殖和侵袭的影响情况。A: si-NC和 si-SOX4中miR-155-5p的相对表达量; B: SOX4对细胞增殖的影响情况; C: SOX4对细胞侵袭的影响情况。* $P<0.05$, $^bP<0.01$ vs si-NC组。

敲除SOX4抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。研究表明SOX4在胃癌是miR-155-5p的一个功能性靶基因, 并且miR-155-5p的过表达与SOX4的低表达相关, 抑制胃癌细胞的增殖和侵袭。总之, miR-155-5p通过下调SOX4抑制肿瘤, miR-155-5p可能是胃癌的潜在治疗靶点。

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90: 114-133; discussion 133 [PMID: 15895459 DOI: 10.1002/jso.20214]
- 3 Kalyani R, Das S, Kumar ML. Spectrum of gastrointestinal cancers--a ten-year study. *J Indian Med*

- Assoc 2010; 108: 659-662 [PMID: 21510549]
- 4 Cananzi FC, Belgaumkar A, Lorenzi B, Mudan S. Liver surgery in the multidisciplinary management of gastrointestinal stromal tumour. *ANZ J Surg* 2014; 84: 937-942 [PMID: 25444423 DOI: 10.1111/ans.12199]
- 5 Huang PY, Lin MZ, Wen JP, Li XJ, Shi XL, Zhang HJ, Chen N, Li XY, Yang SY, Chen G. Correlation of early postoperative blood glucose levels with postoperative complications, hospital costs, and length of hospital stay in patients with gastrointestinal malignancies. *Endocrine* 2015; 48: 187-194 [PMID: 24853883 DOI: 10.1007/s12020-014-0291-1]
- 6 Shi J, Zhang G, Yao D, Liu W, Wang N, Ji M, He N, Shi B, Hou P. Prognostic significance of aberrant gene methylation in gastric cancer. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 116-129 [PMID: 22206050]
- 7 Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S, Fukagawa T, Gotoda T. Trends in characteristics of surgically treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2010; 13: 74-77 [PMID: 20602192 DOI: 10.1007/s10120-009-0536-5]
- 8 Zhou X, Li L, Su J, Zhang G. Decreased miR-204 in H. pylori-associated gastric cancer promotes cancer cell proliferation and invasion by targeting SOX4. *PLoS One* 2014; 9: e101457 [PMID: 24984017 DOI: 10.1371/journal.pone.0101457]
- 9 Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- 10 Lionetti M, Agnelli L, Lombardi L, Tassone P, Neri A. MicroRNAs in the pathobiology of multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 823-837 [PMID: 22671930]
- 11 Cai K, Shen F, Cui JH, Yu Y, Pan HQ. Expression of miR-221 in colon cancer correlates with prognosis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 2794-2798 [PMID: 25932237]
- 12 Chu TH, Yang CC, Liu CJ, Lui MT, Lin SC, Chang KW. miR-211 promotes the progression of head and neck carcinomas by targeting TGF β RII. *Cancer Lett* 2013; 337: 115-124 [PMID: 23726841 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.032]
- 13 Qu YL, Wang HF, Sun ZQ, Tang Y, Han XN, Yu XB, Liu K. Up-regulated miR-155-5p promotes cell proliferation, invasion and metastasis in colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6988-6994 [PMID: 26261588]
- 14 Baba O, Hasegawa S, Nagai H, Uchida F, Yamatoji M, Kanno NI, Yamagata K, Sakai S, Yanagawa T, Bukawa H. MicroRNA-155-5p is associated with oral squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *J Oral Pathol Med* 2016; 45: 248-255 [PMID: 26307116 DOI: 10.1111/jop.12351]
- 15 Xia B, Yang S, Liu T, Lou G. miR-211 suppresses epithelial ovarian cancer proliferation and cell-cycle progression by targeting Cyclin D1 and CDK6. *Mol Cancer* 2015; 14: 57 [PMID: 25889927 DOI: 10.1186/s12943-015-0322-4]
- 16 Jiang G, Cui Y, Yu X, Wu Z, Ding G, Cao L. miR-211 suppresses hepatocellular carcinoma by downregulating SATB2. *Oncotarget* 2015; 6: 9457-9466 [PMID: 25888635 DOI: 10.18632/oncotarget.3265]

- 17 Shen R, Pan S, Qi S, Lin X, Cheng S. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 1047-1052 [PMID: 20331975 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.121]
- 18 Wang D, Hao T, Pan Y, Qian X, Zhou D. Increased expression of SOX4 is a biomarker for malignant status and poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Cell Biochem* 2015; 402: 75-82 [PMID: 25567207 DOI: 10.1007/s11010-014-2315-9]
- 19 Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol* 2000; 227: 239-255 [PMID: 11071752 DOI: 10.1006/dbio.2000.9883]
- 20 Foronda M, Morgado-Palacin L, Gómez-López G, Domínguez O, Pisano DG, Blasco MA. Profiling of Sox4-dependent transcriptome in skin links tumour suppression and adult stem cell activation. *Genom Data* 2015; 6: 21-24 [PMID: 26697322 DOI: 10.1016/j.gdata.2015.07.030]
- 21 Lin CM, Fang CL, Hseu YC, Chen CL, Wang JW, Hsu SL, Tu MD, Hung ST, Tai C, Uen YH, Lin KY. Clinical and Prognostic Implications of Transcription Factor SOX4 in Patients with Colon Cancer. *PLoS One* 2013; 8: e67128 [PMID: 23826209 DOI: 10.1371/journal.pone.0067128]
- 22 Wang L, Li Y, Yang X, Yuan H, Li X, Qi M, Chang YW, Wang C, Fu W, Yang M, Zhang J, Han B. ERG-SOX4 interaction promotes epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells. *Prostate* 2014; 74: 647-658 [PMID: 24435928 DOI: 10.1002/pros.22783]
- 23 Chen X, Zhang L, Zhang T, Hao M, Zhang X, Zhang J, Xie Q, Wang Y, Guo M, Zhuang H, Lu F. Methylation-mediated repression of microRNA 129-2 enhances oncogenic SOX4 expression in HCC. *Liver Int* 2013; 33: 476-486 [PMID: 23402613 DOI: 10.1111/liv.12097]
- 24 Wang L, Zhang J, Yang X, Chang YW, Qi M, Zhou Z, Zhang J, Han B. SOX4 is associated with poor prognosis in prostate cancer and promotes epithelial-mesenchymal transition in vitro. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 301-307 [PMID: 23917306 DOI: 10.1038/pcan.2013.25]
- 25 Zhang J, Liang Q, Lei Y, Yao M, Li L, Gao X, Feng J, Zhang Y, Gao H, Liu DX, Lu J, Huang B. SOX4 induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to breast cancer progression. *Cancer Res* 2012; 72: 4597-4608 [PMID: 22787120 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1045]
- 26 Song GD, Sun Y, Shen H, Li W. SOX4 overexpression is a novel biomarker of malignant status and poor prognosis in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2015; 36: 4167-4173 [PMID: 25592378 DOI: 10.1007/s13277-015-3051-9]
- 27 Zhang H, Alberich-Jorda M, Amabile G, Yang H, Staber PB, Di Ruscio A, Welner RS, Ebralidze A, Zhang J, Levantini E, Lefebvre V, Valk PJ, Delwel R, Hoogenkamp M, Nerlov C, Cammenga J, Saez B, Scadden DT, Bonifer C, Ye M, Tenen DG. Sox4 is a key oncogenic target in C/EBP α mutant acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2013; 24: 575-588 [PMID: 24183681 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.018]
- 28 Parvani JG, Schiemann WP. Sox4, EMT programs, and the metastatic progression of breast cancers: mastering the masters of EMT. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R72 [PMID: 23981787 DOI: 10.1186/bcr3466]
- 29 Liu Y, Li Y, Liu J, Wu Y, Zhu Q. MicroRNA-132 inhibits cell growth and metastasis in osteosarcoma cell lines possibly by targeting Sox4. *Int J Oncol* 2015; 47: 1672-1684 [PMID: 26352673 DOI: 10.3892/ijo.2015.3147]
- 30 Li Y, Zu L, Wang Y, Wang M, Chen P, Zhou Q. miR-132 inhibits lung cancer cell migration and invasion by targeting SOX4. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1563-1569 [PMID: 26543603 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.06]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用

卫双连, 汪杰, 李德民

背景资料

藏茵陈是藏药中最具特色的药物之一, 已被各族人民广泛用于治疗急慢性肝炎等疾病, 但其作用机制不明。

卫双连, 汪杰, 黄石市爱康医院消化内科 湖北省黄石市 435000

李德民, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

卫双连, 主治医师, 主要从事肝炎及肝硬化发病机制及诊疗方面的研究。

作者贡献分布: 课题设计由李德民完成; 研究过程、数据分析及论文写作由卫双连与汪杰完成。

通讯作者: 李德民, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. deminli@126.com

收稿日期: 2016-06-30

修回日期: 2016-07-24

接受日期: 2016-07-31

在线出版日期: 2016-08-18

Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage

Shuang-Lian Wei, Jie Wang, De-Min Li

Shuang-Lian Wei, Jie Wang, Department of Gastroenterology, Huangshi Aikang Hospital, Huangshi 435000, Hubei Province, China

De-Min Li, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: De-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. deminli@126.com

Received: 2016-06-30

Revised: 2016-07-24

Accepted: 2016-07-31

Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage.

METHODS: Thirty young male SD rats were randomly divided into three groups: a normal control group ($n = 10$), a model group ($n = 10$) and a Swertiamarin treatment group ($n = 10$). α -naphthylisothiocyanate was used to induce cholestatic liver damage and fibrosis. During the process of model development, rats in the treatment group were given Swertiamarin. After treatment, serum indexes for liver function and liver fibrosis, fibrosis of liver tissue and pathological tests were used to determine the therapeutic efficacy of Swertiamarin. Western blot was performed to determine the expression changes of hepatocyte membrane transporters Mrp3 and Mrp4 in rat liver tissue.

RESULTS: Compared with the model group, serum indexes for liver function (ALT, AST, TBIL, DBIL, ALP and GGT) and liver fibrosis (HA, LN, IV-C and PCIII), fibrosis of liver tissue (hydroxyproline content), and pathological tests (inflammation activity and fibrosis degree) were significantly improved in rats treated with Swertiamarin. Western blot results indicated that the expression of Mrp3 and Mrp4 was significantly increased in rats receiving Swertiamarin treatment.

CONCLUSION: Swertiamarin can inhibit the fibrosis in rats with cholestatic liver damage.

同行评议者

张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科;
张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Swertiamarin; Cholestasis; Liver damage; Hepatic fibrosis; Rat

Wei SL, Wang J, Li DM. Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3482-3487 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3482.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3482>

摘要

目的: 探讨獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响。

方法: 30只♂幼年SD大鼠随机分为正常对照组($n=10$)、空白治疗模型组($n=10$)及獐牙菜苦苷治疗组($n=10$), 利用改良ANIT法构建大鼠胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化模型, 造模期间给予獐牙菜苦苷治疗。实验终点以大鼠肝功能指标、肝纤维化血清学指标、肝组织纤维化指标、肝纤维化病理学指标等以判定獐牙菜苦苷的治疗效果, 并利用Western blot法检测大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达水平变化。

结果: 与空白治疗模型组相比, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠肝功能指标包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶及谷氨酰转肽酶, 肝纤维指标包括血清透明质酸、层黏连蛋白、IV胶原及III型前胶原, 肝组织纤维化指标肝组织羟脯氨酸含量, 病理学指标包括炎症活动度及纤维化程度SSS计分等均有显著改善。Western blot检测结果提示獐牙菜苦苷可显著提高模型大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达水平。

结论: 獐牙菜苦苷可抑制大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 獐牙菜苦苷; 胆汁淤积; 肝损伤; 肝纤维化; 大鼠

核心提示: 獐牙菜苦苷是藏茵陈的主要活性成分之一。在本研究中, 我们利用大鼠模型证实獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程有一定的抑制作用, 其为藏茵陈及相关提取物的

进一步临床开发提供实验依据。

卫双连, 汪杰, 李德民. 獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3482-3487 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3482.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3482>

0 引言

藏茵陈主要来源于龙胆科獐牙菜属植物, 为青藏高原所特有。祖国传统医学认为其具有清热解毒、清肝利胆的功效。现代药理研究也证实, 藏茵陈及其提取物具有保肝、抗菌、消炎等多种作用, 因此在临床上其已被广泛用于治疗急慢性肝炎、胆囊炎等疾病^[1,2]。獐牙菜苦苷, 又称獐牙菜苦素, 属于裂环烯醚萜氧糖苷类化合物, 是藏茵陈的主要活性成分之一^[3]。已有多项研究^[4,5]显示獐牙菜苦苷对急慢性肝炎有显著的治疗作用。国内陈文生教授课题组等的研究显示, 獐牙菜苦苷可通过上调膜转运蛋白3(multidrug resistance-associated protein 3, Mrp3)、Mrp4等的表达进而促进肝细胞胆酸排泄过程, 由此抑制大鼠胆汁淤积性肝损伤^[6-9]。在本研究中, 我们利用胆汁淤积性肝损伤大鼠模型, 探讨獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响及其机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂幼年SD大鼠30只, 体质量 150 ± 20 g, 由武汉大学动物实验中心提供。随机分为3组: 正常对照组、空白治疗模型组、獐牙菜苦苷治疗组, 每组10只。采用欧巧群等的方法构建改良淤胆型肝炎大鼠模型^[10,11], 空白治疗模型组及獐牙菜苦苷治疗组均给予1.6% α -萘异硫氰酸酯(alpha-naphthylisothi, ANIT)花生油溶液灌胃诱导肝损伤, 剂量为大鼠体质量5 mL/kg于实验当天、第7天、第14天、第21天灌胃; 正常对照组大鼠给予花生油5 mL/kg于同样时间节点灌胃。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗: 于实验第2天始给予獐牙菜苦苷治疗组大鼠獐牙菜苦苷溶液100 mg/kg灌胃, 共持续21 d; 于同样时间点给予空白治疗模型组大鼠生理盐水100 mL/kg灌胃, 共持续21 d; 正常对照组大鼠实验期间自由进食进水。实验

■ 研究前沿

标准化是中医药现代化和全球化的必经之路。只有切实建立一套行之有效的标准化程序, 并依据程序对中医药进行开发, 才是对祖国传统医学的真正继承和创新。

■ 相关报道

陈文生教授课题组长期以来致力于藏茵陈及相关提取物在肝纤维化中应用及作用机制研究, 其结果已得到国内外同行的高度认可和赞誉。

表 1 各组大鼠肝功能指标比较

指标	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	<i>P</i> 值
ALT(U/L)	28.3 ± 10.15	139.3 ± 64.29	90.4 ± 30.11 ^a	18.05
AST(U/L)	99.0 ± 28.95	281.8 ± 86.03	133.7 ± 36.73 ^b	29.49
TBIL(μmol/L)	16.5 ± 6.55	283.3 ± 75.67	97.0 ± 41.68 ^b	74.85
DBIL(μmol/L)	2.19 ± 1.58	210.2 ± 65.85	52.1 ± 24.15 ^b	71.87
ALP(U/L)	130.5 ± 43.32	458.7 ± 122.78	245.8 ± 108.73 ^b	28.90
GGT(IU/L)	1.05 ± 0.47	5.21 ± 1.94	2.77 ± 1.50 ^b	20.95

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 空白治疗模型组。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶。

结束前夜禁食, 第23天于麻醉状态下处死大鼠, 常规制作血清标本及肝脏标本, 保存于-80℃冰箱。

1.2.2 血清肝功能指标检测: 以日立SBA-300型全自动生化分析仪测量血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等水平。

1.2.3 肝纤维化血清学指标的测定: 采用放射免疫法测定血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV胶原(IV-C)和III型前胶原(PCIII)^[12,13], 操作按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 肝组织羟脯氨酸含量的测定: 采用碱水解法羟脯氨酸试剂盒检测大鼠肝组织羟脯氨酸含量^[14,15], 操作按照试剂盒说明书进行。

1.2.5 病理学诊断: 肝组织切片后以天狼星红-苦味酸染色, 光镜下观察大鼠肝组织胶原沉积情况, 并以半定量计分系统(semi-quantitative scaling system, SSS)判断肝组织炎症活动度及纤维增生水平^[16,17]。

1.2.6 Western blot检测: 提取大鼠肝脏组织蛋白后应用Western blot检测Mrp3和Mrp4蛋白表达水平变化, 以β-actin表达水平为内参。

统计学处理 实验结果用统计学SPSS19.0软件进行处理分析, 实验数据以mean±SD表示, 行student-*t*检验或ANOVA方差分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 獐牙菜苦苷治疗对大鼠肝功能指标的影响

与正常对照组相比, 空白治疗模型组大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP及GGT均显著增高(*P*<0.01); 而造模大鼠在给予獐牙菜苦苷治疗后, 其6项血清学指标与空白治疗模型组相比均显著下降(*P*<0.05), 但与正常对照组相比, 各项指标仍较高(*P*<0.05)(表1)。

2.2 獐牙菜苦苷治疗后大鼠肝纤维化血清学指标的变化 与正常对照组相比, 空白治疗模型组大鼠肝纤维化血清学指标HA、LN、IV-C及PCIII均有显著增高(*P*<0.01); 但在给予獐牙菜苦苷治疗的大鼠中, 肝纤维化血清学4项指标与空白治疗模型组相比均有显著改善(*P*<0.05)(表2)。

2.3 獐牙菜苦苷治疗后大鼠肝组织羟脯氨酸含量的变化 与空白治疗模型组相比, 经獐牙菜苦苷治疗后, 大鼠肝组织羟脯氨酸含量显著下降(652.4±116.53 vs 984.3±178.62, *P*<0.01); 但较正常对照组, 其肝组织羟脯氨酸含量仍较高, 有显著统计学差异(652.4±116.53 vs 126.5±36.51, *P*<0.01)(图1)。

2.4 肝纤维化病理学指标的变化 与正常对照组大鼠相比, 模型组大鼠正常肝小叶结构破坏, 存在大量纤维结缔组织增生; 与空白治疗模型组相比, 獐牙菜苦苷治疗组肝组织纤维增生程度显著减轻(图2)。根据SSS计分, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠炎症活动度及纤维化程度在统计学上也显著低于空白治疗模型组(*P*<0.01), 但较正常大鼠对照组, 其炎症活动度及纤维化程度SSS计分仍较高(*P*<0.01)(表3)。

2.5 獐牙菜苦苷对大鼠肝细胞膜转运蛋白Mrp3、Mrp4表达的影响 与正常对照组大鼠相比, 空白治疗模型组大鼠Mrp3、Mrp4表达水平适应性增加(Mrp3增加约2.7倍, Mrp4增

表 2 各组大鼠肝纤维化血清学指标的比较

项目	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	F值
HA(ng/mL)	94.2 ± 17.32	255.5 ± 60.60	143.6 ± 44.60 ^b	34.38
LN(μg/mL)	31.8 ± 6.57	66.2 ± 12.43	45.5 ± 11.53 ^b	27.21
IV-C(ng/mL)	13.0 ± 3.62	26.2 ± 5.57	19.0 ± 6.85 ^a	14.39
PCIII(ng/mL)	21.9 ± 4.31	49.6 ± 12.19	33.9 ± 9.64 ^b	22.24

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白治疗模型组. HA: 血清透明质酸; LN: 层黏连蛋白; IV-C: IV胶原; PCIII: III型前胶原.

表 3 各组大鼠肝脏组织炎症活动度及纤维化程度SSS计分的比较

项目	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	F值
炎症活动度	0.25 ± 0.11	10.9 ± 2.63	6.2 ± 1.08	105.47
纤维化程度	0	11.6 ± 1.95	8.2 ± 1.88	145.03

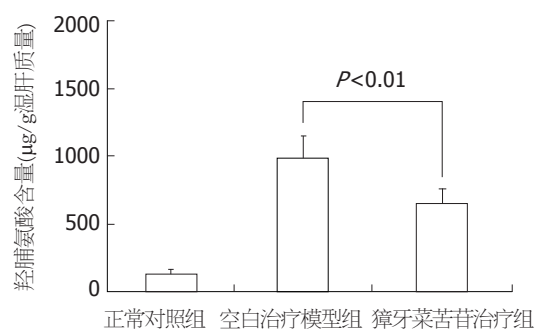


图 1 肝组织转氨酶含量检测结果.

加约2.1倍), 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 而较空白治疗模型组, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠其Mrp3、Mrp4表达水平进一步提高(Mrp3增加约7.4倍, Mrp4增加约7.1倍), 差异具有统计学意义($P < 0.01$)(图3).

3 讨论

藏茵陈是中华民族药中的瑰宝, 是藏药中最具特色的药物之一, 已被各族人民广泛用于治疗急性慢性肝炎等疾病. 国内已有多个课题组致力于藏茵陈及其提取物的现代药理学研究. 冯伟力等^[4]的研究显示, 藏茵陈可通过降低肝P450酶活性而对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠急性肝损伤起到显著的治疗作用. 王芳等^[5]则观察了藏茵陈对大鼠肝缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)的保护作用, 结果表明藏茵陈可通过提高体内NO水平, 可通过提高体内NO水平, 改善肝组

创新亮点

本研究利用改良ANIT法诱导大鼠胆汁淤积性肝炎及肝纤维化模型, 其可更好的模拟胆汁淤积性肝病的病理生理过程.

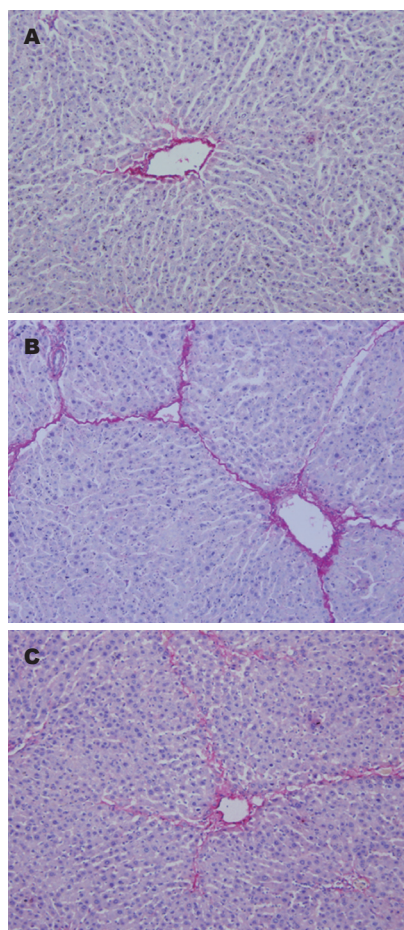


图 2 天狼星红-苦味酸染色结果. A: 正常对照组; B: 空白治疗模型组; C: 獐牙菜苦苷治疗组.

织血供、改变肝细胞形态学而减轻HIRI. 而近年, 陈文生教授课题组更进一步探讨了藏茵陈原植物川西獐牙菜及其提取物的药理学作用,

应用要点

藏茵陈及相关提取物是中草药临床开发领域的热点。本研究结果进一步证实藏茵陈提取物獐牙菜苦苷是抑制胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的有效作用成分。

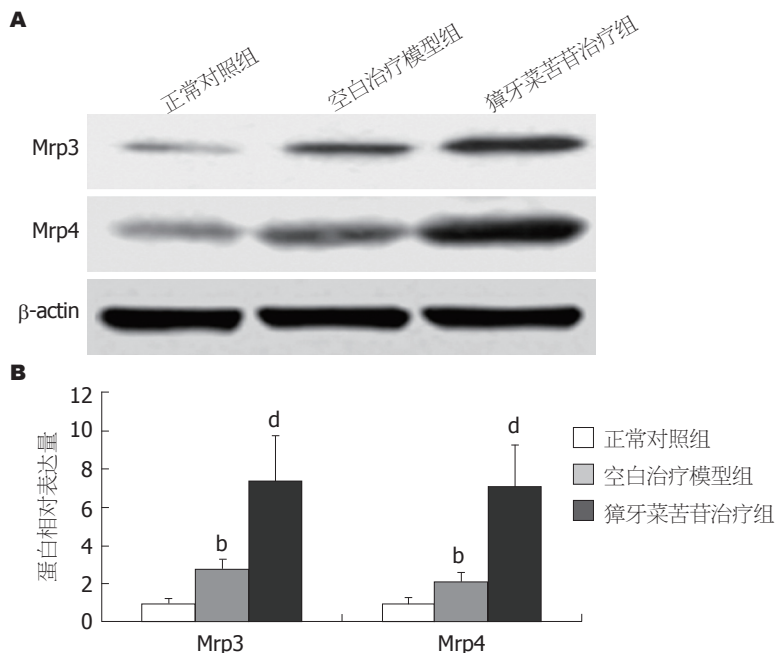


图3 大鼠肝脏组织Mrp3、Mrp4表达Western blot检测结果。^b $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^d $P < 0.01$ vs 空白治疗模型组。

其研究发现, 川西獐牙菜醇提物能促进胆汁向胆管分泌并明显减轻LPS所致大鼠胆汁淤积性肝损伤, 其机制可能与上调肝细胞胆酸转运蛋白BSEP有关^[6-9], 獐牙菜苦苷作为一个来源于川西獐牙菜的单体成分, 也可明显降低LPS诱导的大鼠胆汁淤积肝损伤, 进一步的机制研究显示獐牙菜苦苷可通过核受体Pxr、Car等上调肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达, 进而增强大鼠肝脏胆汁向胆管的排泄能力^[8,9]。

肝组织羟脯氨酸含量是反映肝纤维化程度的一项客观指标^[18,19]。在本研究中, 我们以实验终点所取部分大鼠肝脏组织行羟脯氨酸含量检测, 为了进一步在病理学上明确獐牙菜苦苷治疗对内毒素诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进展的抑制作用, 我们对实验终点所取肝脏组织行天狼星红-苦味酸染色并观察大鼠肝组织病理形态学变化^[20]。

熊去氧胆酸是目前临床上用于治疗胆汁淤积最主要的药物之一, 其能够通过核受体Fxr及Pxr诱导肝脏膜转运蛋白Mrp2、Mrp3等的高表达, 促进胆汁分泌从而减轻胆汁酸在肝细胞内的淤积^[21-23]。临床实践已经证实, 长期应用熊去氧胆酸可显著减缓原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等胆汁淤积性疾病的肝纤维化进程^[24-26]。ANIT是一种能造成胆汁淤积性肝炎的肝毒剂, 其诱

发肝损伤的物化学及病理学改变与人类胆汁淤积性肝炎相似, 因此被广泛地用于诱导胆汁淤积性肝炎模型, 其较胆总管结扎诱发大鼠肝外胆汁淤积性肝损伤模型有明显的优势。陈文生教授课题组所采用的内毒素诱导胆汁淤积性模型为急性肝损伤模型, 由于大鼠肝脏的自我修复能力极强, 其模拟肝损伤的病理生理过程较短, 1-2 wk内肝脏形态和功能即可恢复到正常, 而临床上治疗胆汁淤积的药物通常更长时间才可起效, 因此也不适于本课题研究^[27,28]。在本研究中, 我们利用改良ANIT法构建大鼠胆汁淤积性肝损伤模型, 探讨獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝纤维化进程的影响, 结果显示该方法可显著诱导大鼠肝脏纤维化, 而给予獐牙菜苦苷治疗后, 模型大鼠在肝功能指标、肝纤维化血清学指标、肝纤维化组织学指标、肝纤维化病理学指标等多个层次得到改善, 这一结果提示獐牙菜苦苷可以应用于胆汁淤积性肝炎的治疗。进一步, 我们应用Western blot检测证实, 在ANIT诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化模型中, 獐牙菜苦苷亦可以提高模型大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达。獐牙菜苦苷作用机制虽与熊去氧胆酸类似, 但其涉及信号通路并不完全重合, 因此, 将两者联合应用, 可能会起到更大的治疗效果。

国内对藏茵陈及其提取物的研究已较为深入, 但目前多处于动物实验阶段^[29]。獐牙菜

苦苷作为由藏茵陈的主要活性成分之一, 也已越来越受到重视。我们期望可以利用现代医学研究手段包括多中心、双盲、随机对照临床研究等去证实獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化的治疗作用, 使其有可能成为下一个“传统中医药送给世界人民的礼物”^[30]。

4 参考文献

- 唐丽, 金振南, 门美佳, 姜思佳, 郑亚男, 张婉. 藏药藏茵陈的研究进展及开发利用. 中央民族大学学报(自然科学版) 2007; 16: 176-178
- 刘莹, 田成旺, 张铁军. 藏茵陈的药理与临床研究进展. 现代药物与临床 2010; 25: 345-349
- 黄飞燕, 李干鹏, 吴健君, 唐荣平, 张应红. 獐牙菜苦苷的衍生化研究. 文山学院学报 2013; 26: 7-8
- 冯伟力, 彭宝珠. 藏茵陈等几种中藏药对小鼠免疫性肝炎的疗效观察. 青海医学院学报 1996; 17: 85-87
- 王芳, 韩丽莎, 李风华. 藏茵陈对大鼠肝缺血一再灌注损伤NO含量及肝组织细胞学的影响. 中国民族民间医药杂志 2002; 2: 109-111
- 高宇, 柴进, 李绍雪, 刘畅, 程英, 刘满聪, 连伟, 陈文生. 川西獐牙菜醇提物对内毒素所致大鼠胆汁淤积性肝损伤的保护作用. 第三军医大学学报 2014; 36: 769-773
- 杜晓煌, 柴进, 封欣婵, 张樑君, 程英, 陈文生, 方勇飞. 川西獐牙菜醇提物对大鼠胆汁酸转运蛋白Mrp4、转录因子Nrf2表达的影响. 第三军医大学学报 2015; 37: 957-961
- Feng XC, Du X, Chen S, Yue D, Cheng Y, Zhang L, Gao Y, Li S, Chen L, Peng Z, Yang Y, Luo W, Wang R, Chen W, Chai J. Swertianlarin, isolated from Swertia mussoitii Franch, increases detoxification enzymes and efflux transporters expression in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 184-195 [PMID: 25755705]
- Zhang L, Cheng Y, Du X, Chen S, Feng X, Gao Y, Li S, Liu L, Yang M, Chen L, Peng Z, Yang Y, Luo W, Wang R, Chen W, Chai J. Swertianlarin, an Herbal Agent Derived from Swertia mussoitii Franch, Attenuates Liver Injury, Inflammation, and Cholestasis in Common Bile Duct-Ligated Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 948376 [PMID: 26273316 DOI: 10.1155/2015/948376]
- 欧巧群, 钱新华, 黄笑群, 王辉阳. ANIT诱导大鼠亚急性肝内胆汁淤积的生化 and 病理变化. 胃肠病学和肝病杂志 2015; 24: 463-465
- Chen Z, Zhu Y, Zhao Y, Ma X, Niu M, Wang J, Su H, Wang R, Li J, Liu L, Wei Z, Zhao Q, Chen H, Xiao X. Serum Metabolomic Profiling in a Rat Model Reveals Protective Function of Paeoniflorin Against ANIT Induced Cholestasis. *Phytother Res* 2016; 30: 654-662 [PMID: 26806614 DOI: 10.1002/ptr.5575]
- 冯继红, 刘文芝, 刘玲, 慕盛麟, 马骏. 血清透明质酸、Ⅲ型前胶原、层黏连蛋白、Ⅳ型胶原对肝纤维化的诊断意义. 中国误诊学杂志 2001; 1: 166-167
- 潘爱萍, 林英辉, 潘元平, 以敏. 肝纤维化血清学标志物与肝脏病理相关性研究. 南方医科大学学报 2007; 27: 1935-1937
- 兰玲, 陈源文, 孙超, 刘博伟, 孙巧玲. IL-10基因修饰骨髓源性肝干细胞移植对肝纤维化大鼠细胞外基质积聚的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2231-2236
- 彭龙希, 高思楠, 王媛, 闫静, 李艳芸, 方步武. 青蒿琥酯在大鼠体内抗肝纤维化的作用. 中国药理学通报 2016; 32: 658-663
- 曾民德, 王泰龄, 王宝恩. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 肝脏 2002; 7: s3-4
- 王泰龄, 刘霞, 高琳, 赵静波, 王宝恩. 对慢性肝炎分类、分级分期的探讨. 肝脏病杂志 1995; 3: 130-133
- 徐铮, 白云, 修贺明. 胃酶酸解法测定肝组织羟脯氨酸含量. 华北国防医药 2010; 22: 235-236
- Bolarin DM, Azinge EC. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17: 42-52 [PMID: 17688172]
- 黄波, 肖群影, 钟青梅, 王武, 杨仙荷, 章萍, 姚迪. 苦味酸-天狼猩红偏振光法在肝纤维化研究中的应用. 现代诊断与治疗 2015; 20: 4569-4572
- 陈建清, 胡良凯, 张建民. 熊去氧胆酸在胆汁淤积性肝病中的应用. 国际消化病杂志 2008; 28: 474-479
- Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S25-S37 [PMID: 25920087 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023]
- Kakizaki S, Takizawa D, Tojima H, Horiguchi N, Yamazaki Y, Mori M. Nuclear receptors CAR and PXR; therapeutic targets for cholestatic liver disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 2988-3005 [PMID: 21622216]
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S3-12 [PMID: 23141891 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3]
- Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62: 635-643 [PMID: 25678132 DOI: 10.1002/hep.27744]
- Czul F, Levy C. Novel Therapies on Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 113-130 [PMID: 26593294 DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.006]
- 申弘, 聂红明, 叶青艳, 陈建杰. 免疫性肝损伤动物模型研究进展. 肝脏 2014; 19: 790-793
- 刘亮明, 邓欢, 张吉翔, 罗杰. 内毒素性急性肝损伤实验动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2006; 14: 12-18
- 郭永强, 夏从龙. 藏药藏茵陈的药理作用及临床应用研究进展. 亚太传统医药 2016; 12: 21-24
- 王思北, 吴晶. 《新华网》屠呦呦: 青蒿素是传统中医药送给世界人民的礼物. 天津中医药 2016; 33: 17

■同行评价

本研究系统探讨了獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响及其相关机制, 实验设计合理, 文章组织严谨, 数据充分, 其结果为藏茵陈及相关提取物的临床应用提供了进一步的实验基础。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀

■背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高 γ -球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎。近年来随着我国AIH发病率逐年升高, 对于其发病机制的研究已经成为医学界探索的热点问题。

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300056

许瑞蕊, 医师, 主要从事消化科疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81200282, 81470834; 天津市卫生局科技攻关基金资助项目, No. 12KG133。

作者贡献分布: 此课题由许瑞蕊、伍银银、周璐及王邦茂设计; 研究过程由许瑞蕊、伍银银及周璐操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王邦茂、周璐及郑荣秀提供; 数据分析由许瑞蕊与伍银银完成; 本论文写作由许瑞蕊完成。

通讯作者: 王邦茂, 教授, 主任医师, 300056, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科。gi.tmuh@sohu.com
电话: 022-60363800
传真: 022-60363800

收稿日期: 2016-06-14
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice

Rui-Rui Xu, Yin-Yin Wu, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Rong-Xiu Zheng

Rui-Rui Xu, Yin-Yin Wu, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Rong-Xiu Zheng, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300056, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81200282 and 81470834; and Scientific Research Foundation of Tianjin Public Health Bureau, No. 12KG133.

Correspondence to: Bang-Mao Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road,

Heping District, Tianjin 300056, China. gi.tmuh@sohu.com

Received: 2016-06-14

Revised: 2016-07-12

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To evaluate the phagocytic function and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis (AIH) mice.

METHODS: Eighty C57BL/680 mice were divided into an AIH group and a control group. AIH was induced by intraperitoneal injection of liver-specific antigen S-100 and Freund's complete adjuvant. Intraperitoneal macrophages were obtained through peritoneal washing. Macrophages were co-cultured with fluorescein isothiocyanate (FITC) labeled *Escherichia coli* (*E. coli*) and lysotracker red. The phagocytic rate/index and lysotracker fluorescence intensities were analyzed by fluorescence microscopy or flow cytometry.

RESULTS: Both the phagocytic rate ($24.07\% \pm 10.21\%$ vs $47.27\% \pm 15.57\%$, $t = -7.899$, $P < 0.05$) and index (0.36 ± 0.19 vs 0.89 ± 0.34 , $t = -6.793$, $P < 0.05$) of macrophages from AIH mice were lower than those from control mice. Most of FITC-labeled *E. coli* bacteria were transported into lysosomes after phagocytosis, which enhanced the activities of lysosomes. No matter before or after co-culture with FITC-labeled *E. coli*, the activities of lysosome in the AIH group were less than those of control mice

■同行评议者

姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

(before co-culture: 5.85 ± 0.35 vs 15.39 ± 0.72 , $t = -5.296$, $P < 0.05$; after co-culture: 9.45 ± 0.84 vs 30.00 ± 1.36 , $t = -7.889$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The phagocytic and lysosome functions of macrophages in AIH mice are reduced, which may be pathogenic factors in AIH.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Macrophages; Phagocytosis; Lysosome

Xu RR, Wu YY, Zhou L, Wang BM, Zheng RX. Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3488-3494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3488.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3488>

摘要

目的: 研究自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能及其与AIH发病的关系。

方法: 80只C57BL/6小鼠平均分为AIH模型组及对照组, 应用腹腔注射小鼠肝特异性抗原S-100与氟式佐剂乳化物建立AIH小鼠模型, 提取AIH模型组和对照组小鼠腹腔巨噬细胞, 应用荧光显微镜和流式细胞仪检测巨噬细胞对荧光标记大肠杆菌的吞噬率和吞噬指数, 比较各组细胞Lysotracker荧光强度分析溶酶体含量。

结果: AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率($24.07\% \pm 10.21\%$ vs $47.27\% \pm 15.57\%$, $t = -7.899$, $P < 0.05$)及吞噬指数(0.36 ± 0.19 vs 0.89 ± 0.34 , $t = -6.793$, $P < 0.05$)较对照组明显下降。AIH模型组巨噬细胞的溶酶体含量低于对照组(5.85 ± 0.35 vs 15.39 ± 0.72 , $t = -5.296$, $P < 0.05$); FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体并刺激巨噬细胞中的溶酶体增多, 刺激后AIH模型小鼠巨噬细胞的溶酶体含量仍显著低于对照组(9.45 ± 0.84 vs 30.00 ± 1.36 , $t = -7.889$, $P < 0.05$)。

结论: AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能较对照组明显下降, 这可能是AIH发病机制中的重要一环。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎小鼠; 巨噬细胞; 吞噬; 溶酶体

核心提示: 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 病因至今未明。有研究显示AIH的发病机制与单核-巨噬细胞系统功能异常有关。本文旨在研究AIH模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能及其与AIH发病的关系。

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀. 自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3488-3494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3488.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3488>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高 γ -球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎^[1-4], 该病病因至今未明^[5-7]。近年来随着我国AIH发病率逐年升高, 对于其发病机制的研究已经成为医学界探索的热点问题^[8,9]。有研究^[10-13]显示AIH的发病机制主要表现为肝脏免疫功能及免疫耐受的破坏, 其中固有免疫系统功能的紊乱, 尤单核-巨噬细胞系统功能异常可造成持续性肝细胞损伤, 在AIH发病过程中发挥重要作用。由此, 研究AIH模型小鼠腹腔巨噬细胞功能, 探索单核-巨噬细胞在AIH发病中的作用和机制, 将为AIH的治疗开辟一条新道路。

1 材料与方法

1.1 材料 由天津医科大学实验动物中心购进并饲养♂ C57BL/6小鼠80只, 4-6周龄, 体质量17-20 g之间, 清洁级, 正常饮食水。氟式佐剂(CFA, 购自美国Sigma公司), RPMI 1640培养基(购自北京中杉金桥试剂公司), 小牛血清(购自美国Gibco公司), Lysotracker Red DND-99(购自美国Abcam公司), DAPI试剂(购自北京中杉金桥试剂公司), FITC粉剂(购自美国Sigma公司), LB培养基(购自北京中杉金桥试剂公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 80只C57BL/6小鼠按

■ 研究前沿

有研究显示AIH的发病机制主要表现为肝脏免疫功能及免疫耐受的破坏, 其中固有免疫系统功能的紊乱, 尤单核-巨噬细胞系统功能异常可造成持续性肝细胞损伤, 在AIH发病过程中发挥重要作用。由此, 研究AIH模型小鼠腹腔巨噬细胞功能, 探索单核-巨噬细胞在AIH发病中的作用和机制, 将为AIH的治疗开辟一条新道路。

■ 相关报道

近期有文献报道在CoA急性免疫性肝损伤小鼠模型中,小鼠外周单核细胞吞噬功能下降,凋亡细胞清除障碍,加重了肝脏的炎症反应.

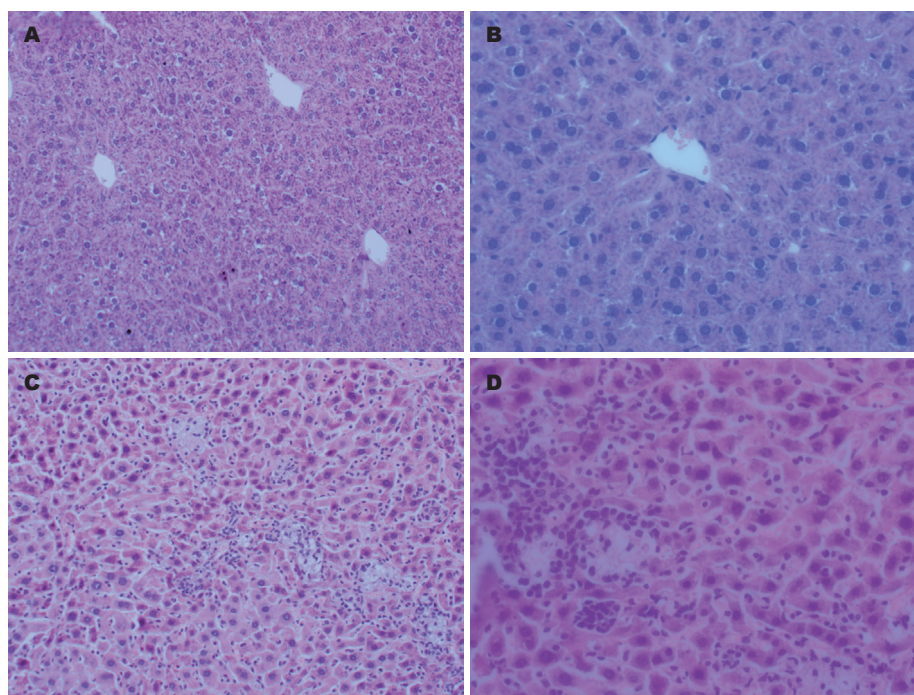


图1 小鼠肝脏组织学形态HE染色. A, B: 正常对照组; C, D: 实验组. A, C: $\times 200$; B, D: $\times 400$.

体质量配对平均分为两组,提取同种系小鼠肝脏匀浆即S-100^[14,15],两组小鼠分别腹腔注射试剂1(S-100抗原+CFA)或试剂2(生理盐水+CFA)1 mL/只,注射试剂1组称为AIH模型组,注射试剂2组称为对照组.第一次免疫后第7天给予同等剂量注射,4 wk后开始试验.随机抽取每组各10只小鼠,统计分析两组小鼠的血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平以及肝脏病理结果,验证模型的建立成功与否.

1.2.2 AIH小鼠腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能研究:取出剩余的每组各30只小鼠,脱颈处死,提取腹腔冲洗液的巨噬细胞^[16,17],培养备用.随机抽取每组各10份标本放入经FITC标记的大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*),胞菌比为1:5,避光共培养1 h,加入新鲜制备的含Lysotracker的培养液,继续温箱培育1 h,冲洗固定后,用DAPI(蓝色荧光细胞核染色)荧光染色并制成细胞涂片,于荧光显微镜下观察,计数每个不重复视野中的细胞数(DAPI细胞核染色确定细胞总数)、吞噬*E. coli*的巨噬细胞数(FITC阳性细胞)和吞噬大肠杆菌总数(细胞内FITC-*E. coli*总数),共计数100个巨噬细胞,计算其吞噬率(phagocytic rate)及吞噬指数(phagocytic index)^[18,19],并利用IPP6.0软件分析FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位度.另取每

组各10份标本,使用上述方法予溶酶体标记及FITC-*E. coli*共孵育处理,剩余每组各10份标本只标记溶酶体而不经与大肠杆菌孵育过程,冲洗后放入无菌放免管中,经流式细胞仪检测验证吞噬功能结果并分析其Lysotracker荧光强度.相应公式为:吞噬率=巨噬细胞中吞噬大肠杆菌的细胞数/巨噬细胞总数 $\times 100\%$;吞噬指数=巨噬细胞吞噬的大肠杆菌总数/巨噬细胞总数(个).

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件,计量资料以mean \pm SD表示,各组数据分布特征为正态分布,采用单样本*t*检验、配对*t*检验进行比较, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AIH小鼠模型的建立 和对照小鼠相比,AIH模型组小鼠皮毛晦暗,精神状态不佳.肝酶血清生化检测示:AIH模型组小鼠ALT、AST水平分别较对照组升高(156.80 U/L \pm 52.86 U/L vs 29.90 U/L \pm 8.43 U/L, $t = 7.039$, $P<0.05$; 317.80 U/L \pm 125.80 U/L vs 146.40 U/L \pm 30.61 U/L, $t = 3.820$, $P<0.05$);肝病理分析结果示:AIH模型组小鼠肝脏中重度损害,细胞形态结构紊乱,局灶性肝细胞坏死伴肝小叶内大量炎细胞浸润;而对照组小鼠肝脏细胞形态正常,肝小叶结构规则,呈正常肝组织形态(图1).

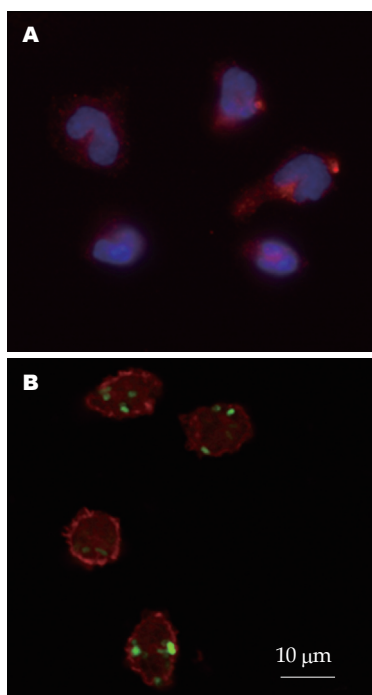


图 2 荧光显微镜下巨噬细胞吞噬FITC-*E. coli*($\times 1000$)。A: 巨噬细胞核DAPT染色(蓝色)和CD68-PE染色(红色); B: 巨噬细胞吞噬FITC荧光标记的大肠杆菌(绿色), TRITC-phalloidin染色显示细胞骨架(红色)。 *E. coli*: 大肠杆菌。

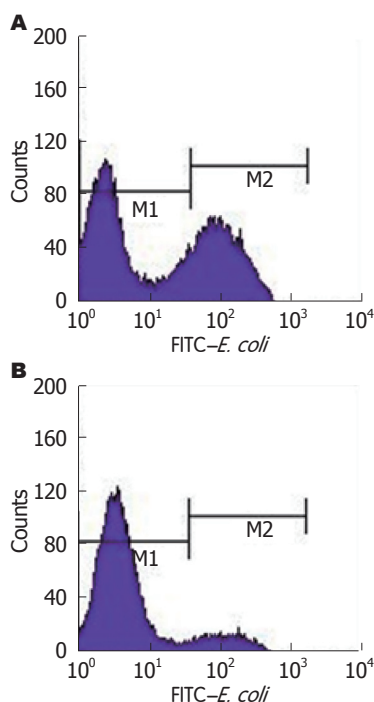


图 3 流式细胞仪检测巨噬细胞吞噬功能。A: 对照组的流式吞噬结果; B: AIH模型组的流式吞噬结果。图中M2标识下的曲线面积代表吞噬了大肠杆菌的细胞数。 *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎。

创新盘点

本研究提示, 在AIH起病过程中, 可能存在巨噬细胞吞噬功能下降及溶酶体减少, 从而导致应清除的细菌、非致病性外来抗原以及自身凋亡小体等内源性抗原堆积, 打破了免疫耐受与应答之间的平衡状态, 启动了自身免疫反应, 从而造成肝脏损害, 这可能是导致AIH发病的因素之一。

2.2 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能较对照组下降 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率较对照组明显下降($24.07\% \pm 10.21\%$ vs $47.27\% \pm 15.57\%$, $t = -7.899$, $P < 0.05$); 相对应的, AIH模型组吞噬指数也显著低于对照组($0.36 \text{个} \pm 0.19 \text{个}$ vs $0.89 \text{个} \pm 0.34 \text{个}$, $t = -6.793$, $P < 0.05$), 说明AIH模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬功能有显著下降。流式细胞仪验证结果也提示AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率较对照组明显下降($13.69\% \pm 3.62\%$ vs $35.72\% \pm 7.93\%$, $t = -5.947$, $P < 0.05$)(图2, 3)。

2.3 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬的*E. coli*与溶酶体共定位度较对照组无明显差异 荧光显微镜下观察可见: 溶酶体分布于胞浆中, FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体。利用IPP 6.0软件分析溶酶体(红色荧光)与*E. coli*(绿色荧光)重叠的程度(图4), 即为FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位度, 结果显示两组比较无统计学差异($96.92\% \pm 3.19\%$ vs $97.28\% \pm 1.77\%$, $t = -0.252$, $P > 0.05$)。

2.4 AIH小鼠巨噬细胞溶酶体活性 Lysotracker的平均荧光强度代表细胞内溶酶体的活性, 结果显示AIH模型组巨噬细胞的溶酶体活性低于对照组(5.85 ± 0.35 vs 15.39 ± 0.72 , $t = -5.296$,

$P < 0.05$); FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体并刺激巨噬细胞中的溶酶体增多, 刺激后AIH模型小鼠巨噬细胞的溶酶体活性仍显著低于对照组(9.45 ± 0.84 vs 30.00 ± 1.36 , $t = -7.889$, $P < 0.05$)(表1, 图5)。

3 讨论

AIH是一种慢性肝脏疾病, 其多基因遗传特征决定了单项免疫调节基因缺失的动物模型无法模拟其复杂的遗传背景, 而多数报道的肝炎模型仅仅是短暂性或急性的免疫性肝损伤, 如刀豆蛋白(CoA)模型^[20], 因此目前还没有一种动物模型可完全体现人类AIH由于自身免疫所造成的肝细胞损伤的所有特性, 迄今尚无标准的AIH动物模型^[21-23]。本文采用的AIH模型是以同种系小鼠的肝组织提供的半抗原与氟式佐剂联合形成的自身抗原, 通过两次腹腔注射建立的。我们观察到造模后小鼠肝脏组织中可见大量炎症细胞特别是淋巴细胞的浸润, 其分布主要以汇管区为主, 肝细胞出现明显肿胀、坏死, 伴有血清转氨酶升高, 造模周期为4周, 自身免疫性炎症的发展呈慢性过程, 与人类AIH的发病过程相似, 是在AIH研究中应用较多的模型之一。

应用要点

巨噬-溶酶体途径可能在AIH发病中发挥着重要作用, 基于肝Kupffer细胞的后续研究对阐释AIH发病机制和探索新的治疗手段将有重要意义.

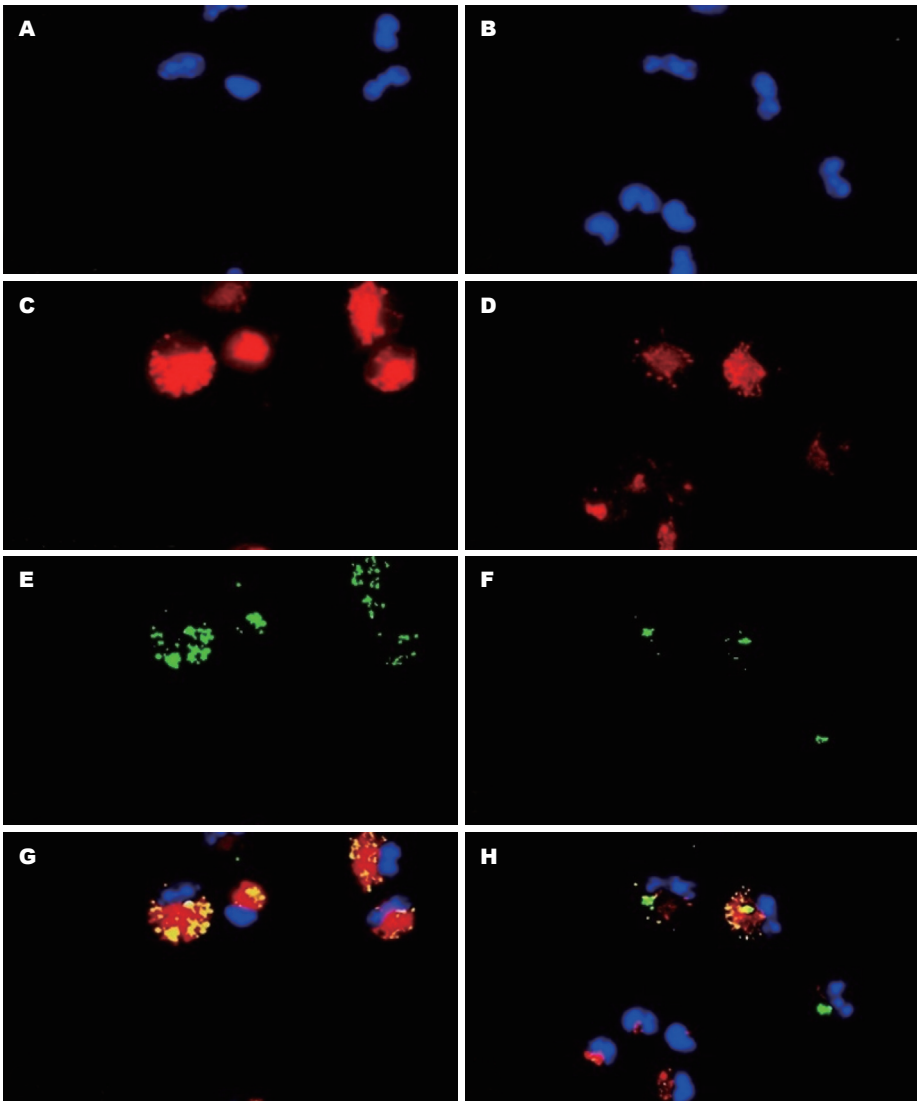


图 4 FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位($\times 1000$). A: 对照组DAPI染色; B: AIH模型组DAPI染色; C: 对照组Lysotracker Red DND-99染色; D: AIH模型组Lysotracker Red DND-99染色; E: 对照组FITC染色; F: AIH模型组FITC染色; G: 对照组荧光染色融合; H: AIH模型组荧光染色融合. DAPI染色(蓝色荧光): 代表巨噬细胞核; Lysotracker Red DND-99染色(红色荧光): 代表溶酶体; FITC染色(绿色荧光): 代表*E. coli*. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

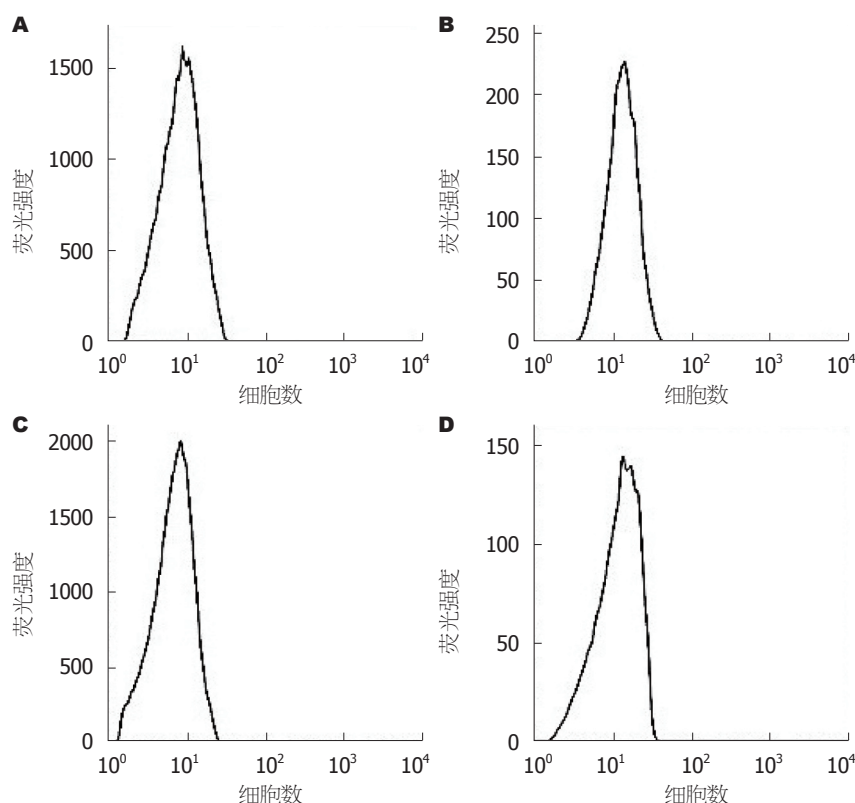
本研究提取小鼠腹腔巨噬细胞, 与FITC荧光标记的大肠杆菌共孵育后, 计算吞噬率及吞噬指数, 并分析细胞的溶酶体活性. 结果显示AIH模型组小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬率及吞噬指数均显著低于对照组($P<0.05$), 证明AIH组巨噬细胞吞噬功能有明显的下降, 同时AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞的溶酶体活性较对照组减低. 单核-巨噬细胞的吞噬清除作用是机体固有免疫的第一道防线^[24,25]. 细菌和病毒被吞噬后, 在溶酶体消化降解^[13,26]. 在肝脏, Kupffer细胞(肝脏的巨噬细胞)持续接受来富含肠道细菌抗原的刺激, 通过吞噬、清除和抗原递呈功能维持肝脏的免疫耐受^[27,28]. 近期有文献报道^[13]在CoA急性免疫性肝损伤小

表 1 Lysotracker的平均荧光强度 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	FITC- <i>E. coli</i>	荧光强度
AIH模型组	加入前	5.85 \pm 0.35
	加入后	9.45 \pm 0.84 ^a
对照组	加入前	15.39 \pm 0.72 ^c
	加入后	30.00 \pm 1.36 ^{ae}

^a $P<0.05$ vs 同组FITC-*E. coli*加入前; ^c $P<0.05$ vs AIH模型组FITC-*E. coli*加入前; ^e $P<0.05$ vs AIH模型组FITC-*E. coli*加入后. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

鼠模型中, 小鼠外周单核细胞吞噬功能下降, 凋亡细胞清除障碍, 加重了肝脏的炎症反应. 本研究进一步提示, 在AIH起病过程中, 可能存



同符评价

本文通过动物模型研究验证了巨噬细胞吞噬及溶酶体在自身免疫性肝炎发病中可能的机制, 提出自身免疫性肝炎巨噬细胞吞噬及溶酶体功能下降, 导致清除细菌、外来抗原及自身凋亡小体能力下降, 诱发免疫反应, 观点新颖, 实验设计科学, 结果可靠, 证据可信, 统计合理, 结论分析科学, 具有较高学术价值。

图 5 腹腔巨噬细胞溶酶体的表达。A: 对照组加入FITC-*E. coli*; B: 对照组未加入FITC-*E. coli*; C: AIH模型组加入FITC-*E. coli*; D: AIH模型组未加入FITC-*E. coli*。E. coli: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎。

在巨噬细胞吞噬功能下降及溶酶体减少, 从而导致应清除的细菌、非致病性外来抗原以及自身凋亡小体等内源性抗原堆积, 打破了免疫耐受与应答之间的平衡状态, 启动了自身免疫反应, 从而造成肝脏损害, 这可能是导致AIH发病的因素之一。

总之, 巨噬-溶酶体途径可能在AIH发病中发挥着重要作用, 基于肝Kupffer细胞的后续研究对阐释AIH发病机制和探索新的治疗手段将有重要意义。

4 参考文献

- 1 邱德凯. 自身免疫性肝炎的诊断、分型和治疗. 中华消化杂志 1999; 19: 256-258
- 2 Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629 [PMID: 21757447 DOI: 10.1136/gut.2010.235259]
- 3 赵景民, 王松山, 孙艳玲, 周光德, 刘平, 孟二红, 辛绍杰, 张泰和, 王福生, 毛远丽, 李莉, 李迎新, 张鸿飞, 张玲霞, 陈菊梅. 自身免疫性肝炎临床病理特征及发病机理的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2002; 16: 27-30
- 4 Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 214-226 [PMID: 17520519 DOI: 10.1055/s-2007-979472]
- 5 Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of

- genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1025-1034 [PMID: 19266593 DOI: 10.3748/wjg.15.1025]
- 6 Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp* 2016 May 6. [Epub ahead of print] [PMID: 27161382 DOI: 10.1016/j.rce.2016.04.003]
- 7 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2010; 34: 7-14 [PMID: 19766456 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.08.010]
- 8 贾继东, 段维佳. 自身免疫性肝病的诊治进展. 中国继续医学教育 2010; 2: 244-246
- 9 林菊生, 余金玲. 自身免疫性肝病重叠综合征的临床诊治进展. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 332-334
- 10 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Adaptive immunity in autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2010; 28: 63-69 [PMID: 20460892 DOI: 10.1159/000282066]
- 11 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-458 [PMID: 22124143 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219691]
- 12 Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, Ansari AA, Coppel RL, Worman HJ, Gores GJ, Gershwin ME. Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 987-998 [PMID: 20568301 DOI: 10.1002/hep.23783]
- 13 Martynova TV, Aleksieieva IM. [Functional activity of peritoneal macrophages in liver immune damage of cellular and antibody genesis in mice].

- Fiziol Zh 2009; 55: 36-42 [PMID: 19441713]
- 14 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎的动物模型研究. 中国肝脏杂志 2000; 5: 70-71
- 15 Peters MG. Animal models of autoimmune liver disease. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 113-116 [PMID: 11869369 DOI: 10.1046/j.0818-9641.2001.01059]
- 16 李海涛, 肖丹, 屈学民. 小鼠腹腔巨噬细胞的分离与培养. 现代生物医学进展 2008; 8: 638-639
- 17 张华, 曲震寰, 王莹, 阮洪生, 葛文中, 秦学功. 小鼠腹腔巨噬细胞的分离培养与吞噬功能测定. 黑龙江医药科学 2007; 30: 9-10
- 18 陈恩, 肖建华, 何军, 郭滔. X射线全身照射对小鼠免疫功能的影响. 放射免疫学杂志 2012; 25: 1-3
- 19 Zhou L, Braat H, Faber KN, Dijkstra G, Peppelenbosch MP. Monocytes and their pathophysiological role in Crohn's disease. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 192-202 [PMID: 18791847 DOI: 10.1007/s00018-008-8308-7]
- 20 李红, 于慧杰, 盛国光. 刀豆蛋白A诱导的C57BL/6J小鼠急性免疫性肝损伤模型的研究. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 93-95
- 21 杨占风, 任秀宝, 王江滨等. 小鼠自身免疫性肝炎模型的建立. 华人消化杂志 1998; 6: 389-391
- 22 伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂. ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4113-4118
- 23 罗洋, 郝飞, 王宇明, 钟白玉. 自身免疫性肝炎小鼠动物实验模型的建立. 中华肝病杂志 2001; 9: 358-360
- 24 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-964 [PMID: 16322748 DOI: 10.1038/nri1733]
- 25 张帆, 张金彦, 彭志海. 补体系统与肝脏疾病的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 357-360
- 26 Gotthardt D, Warnatz HJ, Henschel O, Brückert F, Schleicher M, Soldati T. High-resolution dissection of phagosome maturation reveals distinct membrane trafficking phases. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3508-3520 [PMID: 12388753 DOI: 10.1091/mbc.E02-04-0206]
- 27 孙宏伟, 李成林, 王平, 崔彦. 肝脏枯否细胞研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 351-353
- 28 田志刚. 介导肝脏损伤与再生的天然免疫识别机制. 科学通报 2009; 54: 1023-1027

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义

梁旭阳, 李 伟, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳

梁旭阳, 张志梅, 江苏省连云港市第一人民医院消化内镜中心 江苏省连云港市 222002

李伟, 马艳芹, 江苏省连云港市第一人民医院消化内科 江苏省连云港市 222002

贺艳琳, 江苏省连云港市第一人民医院病理科 江苏省连云港市 222002

梁旭阳, 主治医师, 主要从事消化系统疾病临床、内镜及基础研究.

基金项目: 连云港市第一人民医院青年英才豪森基金资助项目, No. QN130203.

作者贡献分布: 梁旭阳与李伟设计了此课题; 梁旭阳、马艳芹及张志梅完成了研究过程; 梁旭阳、刘毅、贺艳琳及齐冬雪提供了研究所用新试剂及分析工具; 梁旭阳进行了数据分析; 梁旭阳撰写了此文.

通讯作者: 李伟, 主任医师, 222002, 江苏省连云港市新浦区通灌北路182号, 江苏省连云港市第一人民医院消化内科. 362008621@qq.com
电话: 0518-85885015

收稿日期: 2016-05-22
修回日期: 2016-07-03
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma

Xu-Yang Liang, Yi Li, Yan-Qin Ma, Zhi-Mei Zhang, Yan-Lin He

Xu-Yang Liang, Zhi-Mei Zhang, Digestive Endoscopy Center, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Yi Li, Yan-Qin Ma, Department of Gastroenterology, the

First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Yan-Lin He, Department of Pathology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Supported by: Youth Talent Haosen Fund of the First People's Hospital of Lianyungang, No. QN130203.

Correspondence to: Yi Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Lianyungang, 182 Tongguan North Road, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China. 362008621@qq.com

Received: 2016-05-22
Revised: 2016-07-03
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To detect the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in human esophageal squamous cell carcinoma and analyze their clinical significance.

METHODS: The expression of HMGB1 and TLR4 was detected by EnVision immunohistochemical staining method in 72 esophageal squamous carcinoma specimens and 15 matched normal tissue specimens. Statistical methods were used to analyze the relationship between the expression of HMGB1 and TLR4 and clinical and pathological parameters.

RESULTS: The expression of HMGB1 and TLR4 in esophageal squamous carcinoma tissues was significantly higher than that in matched normal tissues ($P < 0.05$). HMGB1 and TLR4 expression was positively associated with lymphatic metastasis and TNM stage ($P <$

■ **背景资料**
食管癌恶性程度高, 早期诊断率低, 易发生转移, 治疗效果差, 预后较差. 加强其发病机制的研究有助于早期诊断与及时治疗. 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 和Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 参与调控多种肿瘤发生、发展的多项生物学功能, 但具体机制尚不完全清楚.

■ **同行评议者**
常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研究前沿

HMGB1是一种与染色体结合的非组蛋白, 研究表明其在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. HMGB1能与多种TLR相互作用, 其中TLR4能显著提高包括结肠癌、胃癌等的发生率. 目前联合检测二者在食管鳞癌中表达的相关报道甚少.

0.05), but negatively correlated with tumor size and degree of differentiation. The expression of HMGB1 and TLR4 had a significant positive correlation ($r = 0.377$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: The expression of HMGB1 and TLR4 in esophageal squamous carcinoma tissues is associated with lymphatic metastasis and TNM stage, and the joint detection of HMGB1 and TLR4 expression may help evaluate the degree of malignancy of esophageal squamous carcinoma. HMGB1/TLR may be used as important biological indicators reflecting the prognosis of esophageal cancer and important targets for therapy of esophageal cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group protein B1; Toll-like receptor 4; Esophageal squamous cell carcinomas

Liang XY, Li Y, Ma YQ, Zhang ZM, He YL. Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3495-3501 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3495.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3495>

摘要

目的: 探讨高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在人食管鳞状细胞癌(食管鳞癌)组织中的表达及其临床意义.

方法: 选择72例食管鳞癌标本, 15例癌旁正常组织标本, 采用EnVision免疫组织化学染色法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达, 并应用统计学方法对其表达与临床病理因素进行分析.

结果: 食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于正常组织($P < 0.05$), 且与淋巴结转移及TNM分期相关($P < 0.05$), 与肿瘤大小、分化程度等无相关性. 食管鳞癌组织HMGB1和TLR4的表达呈显著正相关($r = 0.377$, $P < 0.01$).

结论: 食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于癌旁正常组织, 且其表达与淋巴结转移及TNM分期相关, 联合检测二者可能有助于评估食管鳞癌的恶性程度. 因此, HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管

癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高迁移率族蛋白B1; Toll样受体4; 食管鳞癌

核心提示: 高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. 通过对食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4表达的检测及其与病理因素关系的分析, 推测HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点.

梁旭阳, 李伟, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳. HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3495-3501 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3495.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3495>

0 引言

食管癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 其中食管鳞状细胞癌是食管癌最常见的病理类型, 其恶性程度高, 易发生转移, 预后较差, 在所有肿瘤中发病率居第5位, 死亡率居第4位^[1]. 食管癌早期诊断率低, 临床确诊时大都为中晚期, 部分甚至已发生转移, 治疗效果差. 高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG)是一类与染色体结合的非组蛋白, 广泛参与调节DNA复制、转录、重组和修复等多种重要核内生物学功能. 近来研究发现其与多种肿瘤的生长、浸润、转移有关, 然而其在肿瘤发生发展中的具体机制尚不清楚. HMGB1能与多种Toll-样受体(Toll-like receptor, TLR)相互作用, 主要有TLR2、TLR4和TLR9. HMGB1与TLR结合后, 主要通过髓样分化因子(myeloid differentiation factors 88, MyD88)依赖信号通路转导, 激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性, 引起肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等促炎细胞因子的基因表达上调并大量释放^[2,3]. 有研究^[4-6]证实TLR表达的上调与胃癌、肺癌、卵巢癌等发生、发展有密切关系, 且TLR4是目前发现与肿瘤发病关系最密

切的TLR家族成员之一. 本研究通过免疫组织化学法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达情况, 探讨二者在食管鳞癌发展过程中的关联性及其与临床病理参数的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集连云港市第一人民医院病理科2011-01/2014-09具有完整临床资料食管鳞癌存档石蜡标本72例(A组). 癌旁正常黏膜组织(癌缘外6 cm, 并经病理证实无肿瘤细胞)15例(B组)进行对照. 所有病例均经病理确诊为单一鳞状细胞癌, 患者术前未经放疗、化疗. 患者男62例, 女10例, 年龄43-74岁, 平均62岁; 其中高分化鳞癌14例, 高中及中分化鳞癌共48例, 中低及低分化鳞癌共10例; 侵犯深度为黏膜及黏膜下层12例, 肌层14例, 外膜及邻近结构46例, 伴有淋巴结转移26例, 无淋巴结转移46例. 根据美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, IUCC)2009年制订的第7版食管癌TNM分期和分段标准, 临床分期 I 期8例、II a期21例、II b期24例、III a期11例、III b期3例、III c期4例、IV期1例. 羊抗人HMGB1单克隆抗体、羊抗人TLR4单克隆抗体均购自美国Abcam公司; EnVision免疫组织化学试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学EnVision二步法检测HMGB1、TLR4的表达: 制作4 μ m厚连续石蜡切片, 70 $^{\circ}$ C烤箱3 min, 常规脱蜡与水化, 高温高压法抗原修复(修复液柠檬酸缓冲0.01 mol/L、pH 6.0), 自然冷却至室温; 3% H_2O_2 孵育10 min, 滴加一抗(HMGB1稀释比1:300、TLR4稀释比1:200), 4 $^{\circ}$ C冰箱过夜, 滴加二抗室温孵育15 min, DAB显色, 苏木素复染, 分化脱水, 透明, 中性树胶封片. 用已知阳性切片做阳性对照, PBS代替一抗作阴性对照.

1.2.2 结果判定: 所有免疫组织化学染色结果均有两位病理科医生在双盲条件下完成, 并根据食管鳞癌细胞(HMGB1定位于细胞质或细胞核, TLR4定位于细胞膜和细胞质)出现淡黄色至棕褐色颗粒, 定位明确, 染色明显, 高倍镜下随机选择5个视野(每个视野观

察细胞不少于200个), 根据阳性细胞百分比及染色强度进行判定. 阳性细胞 $\leq 10.0\%$ 为0分, 10.0%-25.0%为1分, 26.0%-50.0%为2分, 51.0%-75.0%为3分, $\geq 76.0\%$ 为4分. 无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 取上述两项评分的乘积作为总积分, 总积分 ≥ 5 为阳性表达.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学分析, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料采用单因素方差分析, 相关性采用Spearman等级相关分析. 以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HMGB1、TLR4蛋白在食管鳞癌组织中的表达情况 HMGB1主要表达于食管鳞癌细胞和部分间质细胞核和细胞质中, 阳性染色呈淡黄色至棕黄色. 食管鳞癌癌旁正常组织中很少见阳性染色, 说明HMGB1在食管鳞癌组织中有过度表达(图1A, B). HMGB1蛋白在食管鳞癌和癌旁正常组织中的阳性表达率为68.1% vs 20.0%, 差异有统计学意义($P < 0.01$).

TLR4主要表达于食管鳞癌细胞浆和/或细胞膜, 阳性染色呈棕黄色至棕褐色, 食管鳞癌癌旁正常组织中很少见阳性染色, 说明TLR4在食管鳞癌组织中有过度表达(图1C, D). 本实验结果显示TLR4蛋白在食管鳞癌和癌旁正常组织中的阳性表达率为66.7% vs 26.7%, 有统计学差异($P < 0.05$).

2.2 食管鳞癌HMGB1、TLR4蛋白表达和临床病理参数的关系 在72例食管鳞癌组织中, HMGB1的表达与年龄、性别、肿瘤大小以及肿瘤分化程度无关, 随着淋巴结转移及TNM分期的增加而逐渐升高, 差异有统计学意义. 同样可见TLR4的表达与患者年龄、性别以及肿瘤大小、分化程度亦无关, 与淋巴结转移和TNM分期呈正相关, 且差异明显(表1).

2.3 食管鳞癌组织中HMGB1和TLR4阳性表达的相关性 在食管鳞癌组织中HMGB1和TLR4蛋白表达的阳性率分别为68.1%(49/72)和66.7%(48/72), 两者同阳性率为52.8%, 同阴性率为18.1%, 两者异常表达率为29.2%. 通过关联性分析发现, HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织表达呈正相关, 其相关性有统计学意义($r = 0.377, P < 0.01$).

■ 相关报道

Bauer等报道了TLR4的持续激活被认为是慢性炎症持续存在进而发展为恶性肿瘤的重要因素. Santini等的研究表明TLR4信号能够上调肿瘤细胞miR-155、miR-146的表达, 促进炎性的肿瘤微环境的形成与肿瘤的发展.

■ 创新盘点

本研究选择食管鳞癌标本, 采用EnVision免疫组织化学染色法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达, 并探讨其表达与临床病理因素之间的关系。

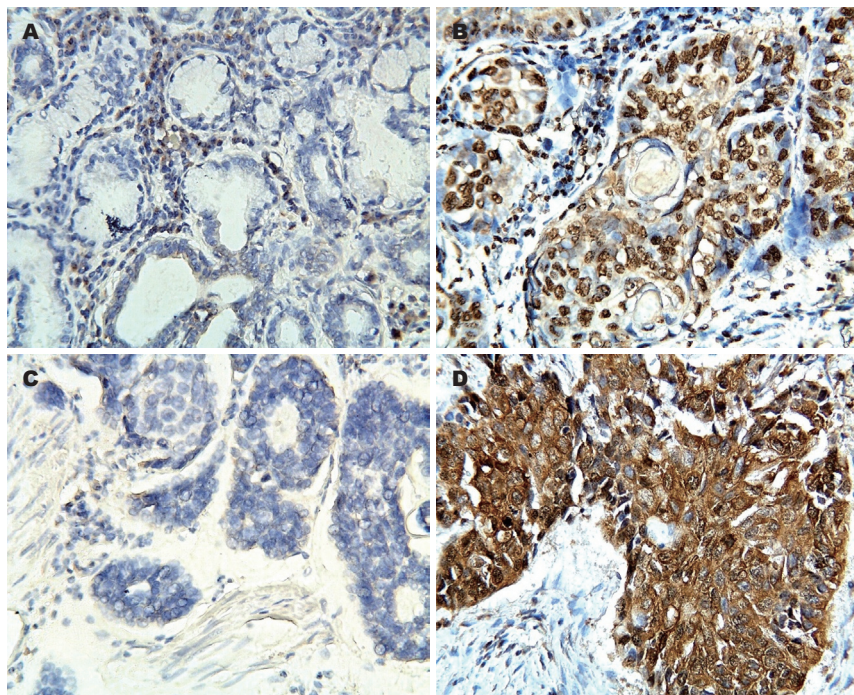


图1 HMGB1与TLR4在食管鳞癌及癌旁正常组织中的表达(IHC × 400). A: HMGB1在食管鳞癌癌旁正常组织中的表达; B: HMGB1在食管鳞癌组织中的表达; C: TLR4在食管鳞癌癌旁正常组织中的表达; D: TLR4在食管鳞癌组织中的表达. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; TLR4: Toll样受体4.

3 讨论

炎症通常是宿主抵御微生物病原体入侵、组织破坏和抗肿瘤的一种防护措施。然而近年来研究显示慢性炎症会增加肿瘤进展的风险^[7], 慢性反流性食管炎则是食管癌发展的高危因素^[8]。

诸多研究表明, 发生恶性肿瘤时, 由于肿瘤细胞基因表达和肿瘤组织微环境(如缺氧、营养缺乏等)的改变, 肿瘤细胞、炎性细胞等HMGB1通常表达增强和释放增多, 另外肿瘤坏死细胞也释放部分HMGB1^[9], 对肿瘤部位局部炎症反应和肿瘤生长速率可能起调节作用。研究表明HMGB1在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 如肝细胞癌^[10-14]、胰腺癌^[15-17]、肾透明细胞癌^[18]、前列腺癌^[19]、结直肠癌^[20-22]、胃癌^[23-25]等。本研究结果显示, HMGB1在食管鳞癌组织中阳性表达率为68.06%(49例), 显著高于癌旁正常组织中阳性表达率20.00%(3例), 差异有统计学意义, 提示HMGB1的表达与食管鳞癌的发生具有相关性。在食管鳞癌组织中, HMGB1的表达与年龄、性别以及肿瘤大小、分化程度无关, 而与淋巴结有否转移及TNM分期有关, 表明HMGB1与食管鳞癌的侵袭和转移能力密切相关。

TLR是最近发现的一种模式识别受体,

其中TLR2、TLR4、TLR9等已被研究证实。TLR的生物学功能中最突出的就是促进细胞因子的合成和释放, 引发炎症反应^[26]。近年来研究^[27,28]表明由自身免疫疾病或者病原微生物感染引起的许多慢性炎症是相应恶性肿瘤的癌前病变, 这些病原微生物包括幽门螺杆菌、人乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、EB病毒等, 他们感染机体促进消化系统肿瘤、宫颈癌、肝癌、造血系统肿瘤的发生发展。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类重要的内源性的TLR配体, 肿瘤细胞释放的HSP60、HSP70、HSP90能够激活肿瘤相关的巨噬细胞的TLR4, 诱导促炎性细胞因子的分泌, 从而促进肿瘤的生长^[29]。TLR2和TLR4的持续激活被认为是慢性炎症持续存在进而发展为恶性肿瘤的重要因素^[30]。亦有研究^[31]表明TLR2、TLR3、TLR4和TLR9信号能够上调miR-155的表达, TLR2、TLR4和TLR5信号能够上调肿瘤细胞miR-146的表达, 促进炎性的肿瘤微环境的形成与肿瘤的发展。肿瘤表面的TLR激活后还可以损伤免疫细胞的抗肿瘤作用, 从而改变炎症反应原本的防御性作用, 促进肿瘤的增殖和侵袭^[32]。TLR存在不同基因的多态性, 已经发现的TLR多态性有几百种,

表 1 HMGB1、TLR4表达与食管鳞癌临床病理参数的关系

临床病理特征	HMGB1		P值	TLR4		P值
	阴性	阳性		阴性	阳性	
年龄(岁)			0.079			1.000
≤62	9	30		13	26	
>62	14	19		11	22	
性别			0.092			0.904
男	17	45		20	42	
女	6	4		4	6	
分化程度			0.612			0.185
高/高中/中	21	41		23	39	
中低/低	2	8		1	9	
浸润深度			0.156			0.083
T1-2	11	15		12	14	
T3-4	12	34		12	34	
淋巴结转移			0.011			0.010
N0	20	26		22	24	
N1-4	3	23		2	24	
远处转移			0.831			0.800
M0	23	47		24	46	
M1	0	2		0	2	
TNM分期			0.009			0.030
I / II	22	31		22	31	
III/IV	1	18		2	17	

HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; TLR4: Toll样受体4.

但其中绝大部分功能未知. 近期研究^[33]表明, TLR4的遗传多态性Asp299Gly和Thr399Ile是多种癌症高发的显著性标志. TLR4的多态性显著提高了包括结肠直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌的发生率^[34]. 本研究显示, 食管鳞癌组织中TLR4表达显著高于癌旁正常对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 与HMGB1在食管鳞癌组织中表达相似, 随着肿瘤淋巴结发生转移及TNM分期增加, TLR4表达有增高趋势, 提示TLR4高表达者, 食管鳞状细胞癌的侵袭性和转移性增高.

HMGB1主要受体是晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)和TLR. HMGB1能与多种TLR相互作用, 主要有TLR2、TLR4和TLR9. HMGB1与TLR结合后, 主要通过MyD88依赖信号通路转导, 激活NF- κ B活性, 引起TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8等促炎细胞因子的基因表达上调并大量释放^[2,3]. 本研究HMGB1表达与TLR4表达具有相关性, 从一定程度上说明HMGB1-TLR4信号通路在食管癌的转移与侵

袭过程中发挥重要作用, 其具体机制有待进一步深入研究.

总之, HMGB1与TLR4在食管癌发生发展中起重要作用, 与食管癌转移侵袭相关. 因此联合检测二者在食管癌组织中的表达, 可能有助于阐明食管癌发生发展机制, 作为判断预后的指标之一, 为食管癌的治疗寻找新的靶点.

志谢: 感谢连云港市第一人民医院病理科刘毅与齐冬雪给予本实验的大力支持.

4 参考文献

- 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记年报. 第2012版. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 12
- Kang JW, Koh EJ, Lee SM. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J Pineal Res* 2011; 50: 403-411 [PMID: 21355876 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x]
- Wang S, Schmaderer C, Kiss E, Schmidt C, Bonrouhi M, Porubsky S, Gretz N, Schaefer L, Kirschning CJ, Popovic ZV, Gröne HJ. Recipient Toll-like receptors contribute to chronic graft dysfunction by both MyD88- and TRIF-dependent signaling. *Dis Model Mech* 2010; 3: 92-103 [PMID: 20038715 DOI: 10.1242/dmm.003533]

应用要点

本研究为评估食管鳞癌的恶性程度及预后寻找了新的指标, 并可能为食管癌治疗提供新靶点.

■同行评价

本研究发现食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于癌旁正常组织, 且其表达与淋巴结转移及TNM分期相关, 推测HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点。该研究有较高学术价值和意义。

- 4 Schmausser B, Andrusis M, Endrich S, Müller-Hermelink HK, Eck M. Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 179-185 [PMID: 16044857 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.02.009]
- 5 Droemann D, Albrecht D, Gerdes J, Ulmer AJ, Branschoid D, Vollmer E, Dalhoff K, Zabel P, Goldmann T. Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir Res* 2005; 6: 1 [PMID: 15631627 DOI: 10.1186/1465-9921-6-1]
- 6 Kelly MG, Alvero AB, Chen R, Silasi DA, Abrahams VM, Chan S, Visintin I, Rutherford T, Mor G. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3859-3868 [PMID: 16585214 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3948]
- 7 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]
- 8 van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastro-intestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9: 123-130 [PMID: 15004509 DOI: 10.1023/B: APPT.0000018794.26438.22]
- 9 Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT. High-mobility group box 1 and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 131-140 [PMID: 20123075 DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.11.014]
- 10 Cheng P, Dai W, Wang F, Lu J, Shen M, Chen K, Li J, Zhang Y, Wang C, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Guo CY, Xu L. Ethyl pyruvate inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via regulation of the HMGB1-RAGE and AKT pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 1162-1168 [PMID: 24361892 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.064]
- 11 Dong YD, Cui L, Peng CH, Cheng DF, Han BS, Huang F. Expression and clinical significance of HMGB1 in human liver cancer: Knockdown inhibits tumor growth and metastasis in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2013; 29: 87-94 [PMID: 23042506 DOI: 10.3892/or.2012.2070]
- 12 Yan W, Chang Y, Liang X, Cardinal JS, Huang H, Thorne SH, Monga SP, Geller DA, Lotze MT, Tsung A. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases. *Hepatology* 2012; 55: 1863-1875 [PMID: 22234969 DOI: 10.1002/hep.25572]
- 13 Liu F, Zhang Y, Peng Z, Gao H, Xu L, Chen M. High expression of high mobility group box 1 (hmgb1) predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Transl Med* 2012; 10: 135 [PMID: 22747650 DOI: 10.1186/1479-5876-10-135]
- 14 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Lu XF, Zhong N, Zhang ZL, Fan W, Li YQ. Serum high mobility group box chromosomal protein 1 is associated with clinicopathologic features in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 446-452 [PMID: 18294942 DOI: 10.1016/j.dld.2007.11.024]
- 15 Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, Haas M, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S. Circulating nucleosomes and immunogenic cell death markers HMGB1, sRAGE and DNase in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Int J Cancer* 2013; 133: 2619-2630 [PMID: 23729200 DOI: 10.1002/ijc.28294]
- 16 Kang R, Tang D. Autophagy in pancreatic cancer pathogenesis and treatment. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 383-396 [PMID: 22860230]
- 17 Chung HW, Lim JB, Jang S, Lee KJ, Park KH, Song SY. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 1714-1721 [PMID: 22703527 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02358.x]
- 18 Takeuchi T, Sakazume K, Tonooka A, Zaitu M, Takeshima Y, Mikami K, Uekusa T. Cytosolic HMGB1 expression in human renal clear cell cancer indicates higher pathological T classifications and tumor grades. *Urol J* 2013; 10: 960-965 [PMID: 24078503]
- 19 Gnanasekar M, Kalyanasundaram R, Zheng G, Chen A, Bosland MC, Kajdacsy-Balla A. HMGB1: A Promising Therapeutic Target for Prostate Cancer. *Prostate Cancer* 2013; 2013: 157103 [PMID: 23766911 DOI: 10.1155/2013/157103]
- 20 Yao X, Zhao G, Yang H, Hong X, Bie L, Liu G. Overexpression of high-mobility group box 1 correlates with tumor progression and poor prognosis in human colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 677-684 [PMID: 19898867 DOI: 10.1007/s00432-009-0706-1]
- 21 Lee H, Park M, Shin N, Kim G, Kim YG, Shin JS, Kim H. High mobility group box-1 is phosphorylated by protein kinase C zeta and secreted in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 321-326 [PMID: 22750245 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.116]
- 22 Lee H, Song M, Shin N, Shin CH, Min BS, Kim HS, Yoo JS, Kim H. Diagnostic significance of serum HMGB1 in colorectal carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e34318 [PMID: 22496788 DOI: 10.1371/journal.pone.0034318]
- 23 Akaike H, Kono K, Sugai H, Takahashi A, Mimura K, Kawaguchi Y, Fujii H. Expression of high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in gastric cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 449-457 [PMID: 17352266]
- 24 Bao G, Qiao Q, Zhao H, He X. Prognostic value of HMGB1 overexpression in resectable gastric adenocarcinomas. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 52 [PMID: 20579387 DOI: 10.1186/1477-7819-8-52]
- 25 Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stronck D, Lim JB. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med* 2009; 7: 38 [PMID: 19476625 DOI: 10.1186/1479-5876-7-38]
- 26 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801 [PMID: 16497588 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015]
- 27 Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 57-63 [PMID: 19052556 DOI: 10.1038/nrc2541]
- 28 Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J*

- Intern Med* 2000; 248: 171-183 [PMID: 10971784]
- 29 Lee CH, Wu CL, Shiau AL. Toll-like receptor 4 signaling promotes tumor growth. *J Immunother* 2010; 33: 73-82 [PMID: 19952954 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181b7a0a4]
- 30 Bauer AK, Dixon D, DeGraff LM, Cho HY, Walker CR, Malkinson AM, Kleeberger SR. Toll-like receptor 4 in butylated hydroxytoluene-induced mouse pulmonary inflammation and tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1778-1781 [PMID: 16333033 DOI: 10.1093/jnci/dji403]
- 31 Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 388-403 [PMID: 21822296 DOI: 10.1038/cmi.2011.26]
- 32 Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 139-147 [PMID: 17218951 DOI: 10.1038/nrc2067]
- 33 Santini D, Angeletti S, Ruzzo A, Dicunzio G, Galluzzo S, Vincenzi B, Calvieri A, Pizzagalli F, Graziano N, Ferraro E, Lorino G, Altomare A, Magnani M, Graziano F, Tonini G. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 360-364 [PMID: 18826495 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03776.x]
- 34 Pimentel-Nunes P, Teixeira AL, Pereira C, Gomes M, Brandão C, Rodrigues C, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Roncon-Albuquerque R, Moreira-Dias L, Leite-Moreira AF, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Functional polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 alter the risk for colorectal carcinoma in Europeans. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 63-69 [PMID: 22999059 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 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。

中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展

陈璇, 唐志鹏

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病变主要侵及大肠黏膜与黏膜下层的以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为主症的慢性非特异性炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)。贫血是 UC 最常见的系统性疾病之一, 与 UC 其他肠外并发症相比较, 大多认为贫血不可避免, 故贫血问题很少引起重视。因此, UC 患者应尽早发现贫血并积极治疗, 让患者的生活及工作得到稳定保障。

陈璇, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032

陈璇, 在读硕士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由唐志鹏指导完成; 文献查阅、分析及综述写作由陈璇完成。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81573892, 81403355。

通讯作者: 唐志鹏, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科, 上海中医药大学脾胃病研究所。zhipengtang@sohu.com
电话: 021-33324000

收稿日期: 2016-06-24
修回日期: 2016-07-15
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-18

Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia

Xuan Chen, Zhi-Peng Tang

Xuan Chen, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81573892, 81403355.

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

■同行评议者

吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

Received: 2016-06-24

Revised: 2016-07-15

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-08-18

Abstract

In recent decades, the prevalence of ulcerative colitis (UC) presents a gradually upward trend. A considerable part of UC patients with anemia have dizziness, fatigue, chest tightness, heart palpitations and other symptoms. Anemia is one of the common complications of UC. Studies indicate that the severity of anemia is related to the degree of activity of UC. Compared with other extra-intestinal complications, most experts believe that anemia is inevitable in UC. Since anemia can affect the quality of life, cognitive ability, work ability and therapeutic effect, early diagnosis and active treatment of anemia in patients with UC can improve the outcomes of patients. Here we review the recent progress in the diagnosis and treatment of UC with anemia by traditional Chinese medicine combined with Western medicine.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Anemia; Diagnosis; Treatment; Traditional Chinese medicine combined with Western medicine

Chen X, Tang ZP. Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3502-3507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3502.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3502>

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的患病率明显升高, 相当一部分患者合并贫血, 出现头晕、乏力、胸闷、心悸等症状。贫血是UC常见并发症之一, 研究表明贫血严重程度与UC的活动度有关。与肠外其他并发症相比, 大多认为贫血在UC中不可避免, 然而, 贫血能够影响患者的生活质量、认知能力、工作能力以及治疗效果。因此, 尽早发现贫血, 积极治疗贫血, 对患者UC本身有一定的促进作用。现根据相关文献报道对UC合并贫血的相关内容作一综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 贫血; 诊断; 治疗; 中西医结合

核心提示: 贫血是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)最常见的系统性并发症之一, 尽早发现贫血, 积极治疗贫血, 对UC具有重要的意义。

陈璇, 唐志鹏. 中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3502-3507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3502.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3502>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变主要侵及大肠黏膜与黏膜下层的以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为主症的慢性非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。目前研究^[1]表明其致病因素可能由环境、遗传、感染和免疫因素等导致肠道黏膜免疫系统异常反应。本病病情轻重不等, 多呈反复发作的慢性病程, 严重影响患者的生活质量。

UC病变主要累及消化道系统之外, 常有其他肠外表现, 如关节、皮肤、眼及全身表现等^[2]。研究^[3]发现, 贫血是最常见的系统性并发症之一, 多以轻中度贫血为主, 其中缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)最常见^[4], 可出现头晕、乏力、胸闷、心悸等症状, 影响患者的生活质量、认知能力、工作能力以及治疗效果^[5]。贫血的严重程度与UC的活动度有关。与UC其他肠外并发症相比较, 大多认为贫血不可避免, 故贫血问题很少引起重视^[6]。因此,

UC患者应尽早发现贫血, 并积极治疗让患者的生活及工作得到稳定保障。

1 病因、发病机制

1.1 UC合并贫血的病因与发病机制 贫血在UC中的发病机制尚不明确, 目前认为以下因素可能参与贫血的发生^[7]: 胃肠道失血、血清铁平衡失调、VB12和叶酸缺乏、慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)、药物影响、溶血等。其中IDA和ACD最为常见^[8,9]。

研究^[10]表明慢性失血、慢性炎症、营养不良、溶血和骨髓抑制药物都可造成IDA。几乎所有UC贫血患者均有不同程度的铁缺乏。UC的炎症和溃疡会导致慢性肠道出血和铁丢失, 而血清铁吸收位于十二指肠、空肠上段, 故目前认为肠道黏膜溃疡出血是缺铁的主要因素, 且血清铁吸收不良^[11]。因此, 当UC患者失血几周后, 体内铁摄入率低于丢失率, 铁代谢处于负平衡, 易发生IDA。但是, 目前暂无明确研究表明血清铁的吸收与UC的严重程度及活动性之间的关系。

ACD特点为血清铁、总铁结合力降低, 储存铁指标如血清铁蛋白、单核巨噬细胞系统等增高^[12]。其主要发病机制为铁代谢紊乱导致血清铁水平降低、骨髓红系应答减低及红细胞寿命缩短^[13]。研究^[14]认为IBD患者肠道内产生的炎性递质不仅能加重肠道炎症, 也可通过抑制红系祖细胞集落生成、减少细胞内铁蛋白浓度、抑制EPO的产生等机制来影响骨髓造血干细胞的功能。近年来, 研究发现铁稳态调节激素(hepcidin), 推测其具有调节铁吸收的功能^[15], 当机体出现贫血、缺氧时Hepc表达功能降低, 铁吸收增加, 维持体内血清铁的平衡^[16]。感染、炎症刺激、损伤等因素均可影响Hepc基因的表达, 造成铁吸收减少, 最终导致血红蛋白合成障碍而产生贫血^[17,18]。

1.2 UC合并贫血中医病因病机 UC属于中医“泄泻”、“痢疾”, 多因素体脾胃虚弱, 感受外邪、饮食不节或情志失调等导致脾胃功能失常, 湿热内生, 气机不利, 肠络受损而发病, 久而气滞血瘀, 寒热错杂。多数医家认为与脾关系最为密切, 与肝、肾也有相关^[19]。本病病程长、缠绵难愈, 多属本虚标实, 以脾胃虚弱为本, 以湿热蕴结、瘀血阻滞、痰湿停滞为标。

中医认为血的生成与脾的关系最为密切。

■ 研究前沿

UC合并贫血以缺铁性贫血最为常见, 慢性病贫血次之, 其西医诊断及治疗较为明确。在UC诊断的基础上, 结合患者病史、体格检查、贫血形态学改变及相关阳性指标进行诊断, 根据贫血产生的原因及贫血的程度对症进行治疗。然中医辨证选方统一标准仍缺乏, 目前尚无相关文献报道, 亟待进一步研究。

■ 相关报道

Oustamanolakis等研究表明UC的炎症和溃疡会导致慢性肠道出血和铁丢失, 这与UC患者易发生缺铁性贫血具有一定的相关性。

“血者水谷精微化生于脾”、“脾为气血生化之源”。脾胃受纳腐熟水谷, 产生精微物质, 为血的生成提供物质来源。“中焦受气取汁变化而赤是谓血”。脾气虚弱, 统摄失职, 血溢脉外, 出血过多亦可引起贫血。因此脾虚是UC合并贫血发生的关键病机。治疗上应以益气健脾、补益气血为主要原则。

1.3 UC合并贫血的病变范围 目前没有明确研究表明UC具体病变范围与贫血之间的关系。苗新普等^[20]研究76例UC合并贫血的临床病例资料表明, 全结肠病变患者发生贫血的比例高于左半结肠和直肠病变患者。然霍艳宁等^[21]研究37例UC合并贫血的临床病例资料表明, 全结肠病变患者发生贫血的比例低于左半结肠和直肠病变患者。考虑到病例数量小, 不够具有广泛性及代表性, 两者结论虽相背而驰, 但仍提示病变范围可能与患者贫血有关。

2 诊断

2.1 UC合并贫血的诊断 UC合并贫血患者应在UC诊断标准的基础上, 结合患者病史、临床症状、体格检查及相关实验室阳性指标进行诊断。UC诊断缺乏金标准, 在排除感染性和非感染性结肠炎的基础上, 主要结合临床、内镜和组织病理学表现等进行综合分析作出诊断^[22]。

若UC合并IDA, 则首先需确定贫血是否由缺铁所引起的, 其次排除其他病因引起的贫血, 如服用免疫抑制剂硫唑嘌呤或其他药物引起的贫血^[23], 以及其他类型的贫血, 如ACD、地中海贫血、溶血性贫血和再生障碍性贫血等^[24]。检测血红蛋白浓度、血清铁蛋白水平、转铁蛋白饱和度、可溶性转铁蛋白受体等指标能对UC合并IDA进行诊断。

若UC合并ACD, 则首先需要排除由失血、肾功能衰竭、药物导致的骨髓抑制等慢性病引起的贫血, 再结合相关病史与实验室指标来综合考虑其诊断。诊断依据主要有以下几方面^[25]: (1)基础性疾病; (2)正细胞正色素性或小细胞低色素性贫血; (3)血清铁、总铁结合力低于正常, 转铁蛋白饱和度正常或稍低, 血清铁蛋白增高; (4)骨髓铁染色显示铁粒幼细胞减少, 幼红细胞内铁颗粒减少, 巨噬细胞内铁颗粒增多; (5)血清铁调素含量升高, 其变化程度与患者贫血程度相关^[26]。

UC活动期, 所有铁检测指标均有影响。一般

认为, 在慢性炎症情况下, 血清铁蛋白 $<30 \mu\text{g/L}$ 强烈提示铁缺乏, $>100 \mu\text{g/L}$ 提示铁缺乏的可能性较小, $30-100 \mu\text{g/L}$ 提示可能为IDA合并ACD^[27]。可溶性转铁蛋白受体(sTfRs)是反映IDA生成的最佳指标, 其浓度 $>26.5 \text{ nmol/L}$ ($2.25 \mu\text{g/L}$)可诊断缺铁。血清铁蛋白、sTfRs对于鉴别IDA及ACD具有重要意义, 一般sTfRs升高、血清铁蛋白降低诊断为IDA; sTfRs正常、血清铁蛋白正常或升高诊断为ACD; sTfRs正常或升高、血清铁蛋白降低或正常诊断为IDA合并ACD^[24], 但目前尚未广泛应用sTfRs。

2.2 中医辨证 迄今为止, UC的中医证型、分型方法、分型依据、辨证标准尚无完全统一^[28]。李明灯等^[29]将UC以脏腑辨证分为大肠湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿蕴证, 病性辨证分为气滞血瘀证、寒热错杂证、阴血亏虚证, 以及分期辨证及结合镜像检查辨证等四种辨证方法。李毅等^[30]统计分析近35年来国内公开报道的UC辨证分型文献69篇, 结论得出UC常见中医证型依次为大肠湿热证、脾胃虚弱证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、寒热错杂证、血瘀肠络证及阴虚肠燥证。

目前, 大多选用2010年中华中医药学会脾胃病分会发表的《UC中医诊疗共识意见》^[31], 将其临床辨证分型分为大肠湿热证、脾气虚弱证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证、寒热错杂证、热毒炽盛证六型。

3 治疗

3.1 西医治疗 UC合并贫血治疗根本目的为积极控制病变活动。目前治疗UC的西医疗方法有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等。贫血则根据不同的发病机制采取不同的治疗方法^[32]。

IDA治疗目标为相关指标如血红蛋白、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等恢复正常值, 减轻贫血症状, 提高患者生活质量^[33]。根据患者血红蛋白情况, 予以不用给药方式。口服铁剂常发生胃肠道不良反应, 包括恶心呕吐、腹胀腹泻、胃脘疼痛和肠道铁质沉着症等^[34], 且研究表明口服铁剂也可加重肠道炎症^[35]。若患者无法耐受口服铁剂或严重贫血且UC处于活动期, 可选择静脉补铁^[36,37]。纪程程等^[38]研究表明, 静脉注射右旋糖酐铁注射液治疗IBD合并IDA相比较口服补铁给药而言, 对贫血及铁缺

乏的改善作用更好, 胃肠道影响更小, 安全性更高。

ACD治疗措施主要包括以下几个方面:
(1)输血治疗. 赵晋英^[26]认为贫血不严重不需输血, 当血红蛋白 $\leq 70-80$ g/L, 可考虑给予少量输血治疗, 65岁以上老年人, 或有其他危险因素者如冠心病、肾病、慢阻肺等也需考虑输血治疗. 陈信义等^[25]认为ACD患者对贫血缺血缺氧耐受力高, 建议患者无明显贫血症状或血红蛋白 ≥ 60 g/L, 可动态观察病情变化或减少输血量; (2)补充铁剂. 研究表明, 使用铁剂与否在改善ACD疗效上并无统计学意义^[39]; (3)补充促红细胞生成素. 患者红细胞压积 <0.03 且其他治疗仍无法纠正贫血的可考虑使用EPO治疗^[40]; (4)Hepc靶向治疗. 研究^[10]表明Hepc激动剂对降低 β 地中海贫血等疾病的铁过载非常有用, 同时, Hepc拮抗剂在治疗Hepc过多的铁限制性贫血等疾病中也非常有用. 然而, Hepc靶向治疗的稳定性、安全性有待进一步考察。

3.2 中医治疗

3.2.1 治疗贫血常用中药: 中医常用当归、地黄、白芍、阿胶、鸡血藤等补血药治疗贫血. 当归性甘、辛、温, 质润, 归肝心脾经, 具有活血补血双重功效. 李曦等^[41]研究表明当归中的水溶性有效分子当归多糖通过动员外周血和骨髓中的单个核细胞来刺激与造血相关细胞、分子, 以此发挥对造血系统的作用. 生地黄性寒, 具有清热凉血、养阴生津的功效; 熟地黄性微温, 具有补血滋阴、益精填髓之功效. 药理研究^[42]表明熟地黄有一定程度的补血作用. 崔瑛等^[43]研究表明生地黄主要通过刺激粒系造血祖细胞升高外周血白细胞数而达到补血作用; 熟地黄主要通过刺激红系造血祖细胞升高外周血红细胞而达到补血作用. 白芍性微寒, 味苦、酸, 入肝脾经, 具有平肝止痛、养血调经、敛阴止汗的功效. 何晓燕等^[44]研究表明白芍水煎液对小鼠的髓外造血有一定的促进作用, 可提高免疫功能而起到扶正固本的作用. 阿胶为“补血圣药”, 现代研究^[45]表明阿胶可以影响造血干细胞、祖细胞的增殖分化等多种环节, 可以明显增强造血功能. 鸡血藤为“血分之圣药”, 古代医书记载其具有“去瘀血, 生新血”之效. 现代研究^[46]表明鸡血藤中具有促进造血细胞增殖的作用, 能够缓解其造血祖细胞内源性增殖缺陷。

3.2.2 治疗贫血常用方剂: 于慧^[47]认为贫血发生的基本病机为脾胃虚弱、运化失常、气血生化乏源. 治疗原则以健脾益气、生血柔肝、滋肾填精为主. 健脾温肾利湿法选用五皮五苓饮合金匱肾气汤; 补益心脾安神法选用归脾汤; 健脾益气养血法选用八珍汤合补中益气汤; 健脾滋肾填精法治当养血益气, 滋阴清热。

王成武^[48]认为贫血的病机与心、脾、肝、肾的功能失调, 脏腑虚损密切相关. 治疗原则也应以健脾、养心、滋肝、补肾、益气生血、补益填精为主. 分为5型: 脾虚型选用香砂六君子汤和当归补血汤加减; 心脾两虚型选用归脾汤或八珍汤加减; 脾肾阳虚型选用实脾饮合四神丸加减; 肝肾阴虚型选用左归丸或六味地黄丸加减; 虫积型选用化虫丸或榧子杀虫丸加减。

王珺等^[49]认为ACD发生发展的关键环节和发病机制为虚、毒、瘀, 治疗原则以健脾生血、补肾填精、补血养血、活血化瘀为主. 滋补肾阴可选用大补阴丸, 温补肾阳选用左归丸, 补血养血选用桃红四物汤, 活血化瘀选用膈下逐瘀汤等。

骆参就等^[50]认为治疗血证时应适当配伍补气药、健脾和胃药及温阳补肾药等. 补血药配伍补气药可选用当归补血汤, 配伍健脾和胃药可选用归脾汤, 配伍温阳补肾药可选用龟鹿二仙胶. 其认为贫血的防治最为根本的气血同补, 补脾益肾。

4 结论

贫血是UC常见并发症之一, 多以轻中度贫血为主, IDA最为常见. 现研究表明UC病变范围可能与患者贫血有关, 但由于病例数量小, 不够具有权威性, 但在大样本的前提下可进一步进行检测. UC合并贫血应结合患者病史、体格检查、贫血形态学改变及相关阳性指标进行诊断. 其西医治疗方法较为明确, 根本目的为积极控制病变活动. 根据贫血产生的原因及贫血的程度对症对因治疗. 治疗目标为相关指标如血红蛋白、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等恢复正常值, 减轻贫血症状, 提高患者生活质量. 中医认为脾虚是UC合并贫血发生的关键病机, 治疗上以益气健脾、补益气血为主要原则. 中医常用当归、地黄、白芍、阿胶、鸡血藤等补血药治疗贫血, 各学者的用药选方

■创新盘点

目前UC合并贫血的病因、发病机制、中西医诊断及治疗特点尚无系统完整的文献报道, 且国内对UC合并贫血的相关中医辨证选方的文献更是微乎其微, 本文将对大家今后UC合并贫血的诊治提供参考依据。

■应用要点

本文通过对UC合并贫血的病因、发病机制、中西医诊断及治疗特点进行综述,总结了常用补血中药及方剂,对今后UC合并贫血的中医辨证选方提供一定的参考依据。

也大多大同小异。然由于UC合并贫血中医诊疗的相关文献较少,缺乏辨证选方的统一标准,今后可采用严格的大样本多中心的临床流行病学调查,进一步阐明UC合并贫血的中医辨证分型标准。

5 参考文献

- Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 301-309 [PMID: 22573190 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353e61e]
- de la Morena F, Gisbert JP. [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 285-293 [PMID: 18662081]
- Vanis N, Mehmedović A, Mesihović R, Saray A. Anaemia and inflammatory bowel disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2013; 34: 35-42 [PMID: 24285351]
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659-4665 [PMID: 19787829]
- Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health* 2005; 8: 629-638 [PMID: 16283863 DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x]
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-150; discussion 151 [PMID: 10833075]
- Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3542-3551 [PMID: 24707137 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3542]
- Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, Dahlerup JF. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1286-1293 [PMID: 24073709 DOI: 10.3109/00365521.2013.838605]
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 728925 [PMID: 25705682 DOI: 10.1155/2015/728925]
- Portela F, Lago P, Cotter J, Gonçalves R, Vasconcelos H, Ministro P, Lopes S, Eusébio M, Morna H, Cravo M, Peixe P, Cremmers I, Sousa H, Deus J, Duarte M, Magro F. Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion* 2016; 93: 214-220 [PMID: 27022722 DOI: 10.1159/000443927]
- Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 381-391 [PMID: 21939910 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.010]
- 张之南, 沈悝. 血液病诊疗标准. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 17-19
- 卢月, 方美云. 慢性病贫血的研究进展. *临床血液学杂志* 2012; 25: 691-693
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197 [PMID: 15247190 DOI: 10.1136/gut.2003.035758]
- Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; 95: 175-178 [PMID: 20139387 DOI: 10.3324/haematol.2009.017046]
- 金慧燕, 邵振鸿, 张越. 慢性病贫血的发病机制诊断及治疗. *内蒙古医学杂志* 2012; 44: 11-13
- 苏婷婷, 何云琦. 慢性病贫血的诊治新进展. *泸州医学院学报* 2012; 35: 543-546
- 赵晋英, 周沛, 刘翠, 曾漂, 岳云, 谢奔, 胡晓娇, 黄泽智, 李艳伟. 血清铁调素含量在鉴别缺铁性贫血和慢性病贫血中的意义. *广东医学* 2010; 31: 3091-3093
- 黄煜, 王垂杰. 王垂杰教授治疗溃疡性结肠炎经验总结. *中国中医药杂志* 2007; 5: 40-41
- 苗新普, 韦红黄, 咏东. 溃疡性结肠炎合并贫血76例临床分析. *临床内科杂志* 2011; 28: 184-186
- 霍艳宁, 杨爱雄. 炎症性肠病合并贫血71例临床分析. *陕西医学杂志* 2014; 43: 1064-1065
- Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, Ling KL, Lim WC, Thia KT, Wei SC, Leung WK, Koh PK, Gearry RB, Goh KL, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, de Silva HJ, Rerknimitr R, Pisespongsa P, Abu Hassan MR, Sung J, Hibi T, Boey CC, Moran N, Leong RW. Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus--Part 1). *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 45-55 [PMID: 25819140 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]
- Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]
- Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-1553 [PMID: 17985376 DOI: 10.1002/ibd.20285]
- 陈信义, 王珺, 马薇. 慢性病贫血诊断与综合治疗. *中华中医药学会第二届岐黄论坛-血液病中医药防治分论坛论文集*, 2014
- 赵晋英. 血清铁调素含量在鉴别缺铁性贫血和慢性病贫血中的意义. *广东医学* 2010; 31: 3091-3093
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222 [PMID: 25518052 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009]
- 李毅. 消化性溃疡中医辨证分型的文献分析. *江西中医药* 2009; 40: 7-9
- 李明灯, 邵玉婷, 邓湘君. 辨证分型治疗溃疡性结肠炎研究进展. *广西中医药大学学报* 2013; 16: 65-66
- 李毅, 刘艳, 刘力. 溃疡性结肠炎的中医辨证分型统计分析. *中医药导* 2016; 22: 94-95
- 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. *中华中医药杂志(原中国医药学报)*

- 2010; 25: 891-894
- 32 方贞花. 137例老年贫血患者的临床分析. 亚太传统医药 2010; 6: 90-91
 - 33 Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małacka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 259-263 [PMID: 25395998 DOI: 10.5114/pg.2014.46159]
 - 34 Kaye P, Abdulla K, Wood J, James P, Foley S, Ragunath K, Atherton J. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology* 2008; 53: 311-317 [PMID: 18631194 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03081.x]
 - 35 Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1088-1094 [PMID: 11341654]
 - 36 Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 44S-49S [PMID: 15050885 DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011]
 - 37 Gasche C, Evstatiev R, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W, Weiss G, Reinisch W. [Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 627-632 [PMID: 21526463 DOI: 10.1055/s-0031-1273324]
 - 38 纪程程, 高翔. 不同给药方式对炎症性肠病合并缺铁性贫血的改善作用比较. 成都医学院学报 2013; 8: 293-296
 - 39 Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, Winters A, Juan T, Li H, Begley CG, Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115: 3616-3624 [PMID: 20053755 DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977]
 - 40 李蓉生. 慢性病贫血的诊断及治疗. 中国实用内科杂志 2006; 26: 501-503
 - 41 李曦, 张丽宏, 王晓晓. 当归化学成分及药理作用研究进展. 中药材 2013; 36: 1023-1028
 - 42 李鹏飞, 苗明三. 熟地黄的现代研究及应用现状分析. 中医学报 2014; 29: 252-254
 - 43 崔瑛, 房晓娜, 王会霞, 李军. 地黄不同炮制品补血作用研究. 时珍国医国药 2009; 20: 20-22
 - 44 何晓燕, 李真贞. 白芍对血虚小鼠补血作用的研究. 时珍国医国药 2009; 20: 999-1000
 - 45 汝文文, 和嫋嫋, 张建岭. 阿胶补血机理的现代研究概况. 中国药物评价 2013; 30: 368-370
 - 46 符影, 程悦, 陈建萍, 王冬梅. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展. 中草药 2011; 42: 1229-1234
 - 47 于慧. 缺铁性贫血的中医治法刍议. 中国民族民间医药 2013; 22: 31-32
 - 48 王成武. 中医辨证治疗缺铁性贫血. 中国社区医师 2004; 20: 19
 - 49 王珺, 陈信义. 慢性病贫血中西医结合治疗研究进展. 山西中医学院学报 2015; 16: 71-73
 - 50 骆参就, 黄思琪, 黄琪喜. 中医药治疗贫血的研究进展. 中国医药指南 2013; 11: 453-455

同行评价

本文对UC合并贫血的诊疗进行综述, 提出贫血是一种在UC中不可避免且很大程度影响患者身体的并发症, 从其病因、发病机制的角度阐述疾病病变本质, 总结中西医治疗特点及其进展。

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

按部选穴针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉

■背景资料

近年来针对糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)胃窦平滑肌影响的研究日益增多,且不同的腧穴配伍具有疗效差异,寻求最佳的腧穴配伍方式成为目前的一个研究重点。本课题组通过采用不同的腧穴配伍治疗DGP大鼠发现,针刺能调节DGP大鼠胃窦平滑肌的RhoA/ROCK信号表达,且配伍局部穴疗效明显优于配伍远端穴及非经非穴。

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007

陈小丽, 在读硕士, 主要从事针灸治病作用机制与临床研究。

基金项目: 国家重点基础研究计划基金资助项目, No. 2014CB543102。

作者贡献分布: 此课题由岳增辉、文琪琦、李萍及王艳设计; 研究过程由陈小丽、文琪琦、刘丽及魏歆然操作完成; 研究所用工具由刘丽与魏歆然提供; 数据分析由陈小丽与文琪琦完成; 本文写作由陈小丽与岳增辉完成。

通讯作者: 岳增辉, 教授, 410007, 湖南省长沙市雨花区韶山路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院。
624755064@qq.com
电话: 0731-85381298

收稿日期: 2016-02-23
修回日期: 2016-03-16
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-08-18

Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesis

Xiao-Li Chen, Li Liu, Qi-Qi Wen, Ping Li, Yan Wang, Xin-Ran Wei, Zeng-Hui Yue

Xiao-Li Chen, Li Liu, Qi-Qi Wen, Ping Li, Yan Wang, Xin-Ran Wei, Zeng-Hui Yue, College of Acupuncture and Moxibustion, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program, No. 2014CB543102.

Correspondence to: Zeng-Hui Yue, Professor, College

of Acupuncture and Moxibustion, Hu'nan University of Chinese Medicine, 113 Shaoshan Road, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. 624755064@qq.com

Received: 2016-02-23

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To observe the effect of acupuncture at different acupoints on the RhoA/ROCK signaling pathway in the gastric antrum of diabetic gastroparesis (DGP) rats.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, a Zusanli + Zhongwan group, a Zusanli + Neiguan, and a Zusanli + non-acupoint group, with 12 rats in each group. DGP was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin, followed by feeding for 8 wk. After 4 wk of treatment, the gastrointestinal transit rate was measured with black ink. The expression of RhoA protein and ROCK protein was detected by immunohistochemistry and Western blot.

RESULTS: Compared with the normal group, the model group showed a significant reduction in gastrointestinal transit rate and expression of RhoA, ROCK, MYPT1, and p-MYPT1 in gastric antral smooth muscle tissue and a significant increase in RhoA expression ($P < 0.01$), suggesting that DGP was successfully induced. Compared with the model group, the gastrointestinal transit rate and expression of RhoA, ROCK, MYPT1 and

■同行评议者

杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院 中医系

p-MYPT1 in gastric antrum tissue significantly increased in the Zusanli + Zhongwan, Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups ($P < 0.05$). RhoA, ROCK, MYPT1 and p-MYPT1 expression was significantly higher in the Zusanli + Zhongwan group than in the Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups ($P < 0.05$). RhoA expression in gastric antral smooth muscle tissue was significantly higher in the Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups than in the Zusanli + Zhongwan group ($P < 0.05$). The dietary intake was significantly reduced in the Zusanli + Zhongwan group compared with the model group during the treatment period ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Acupoint selection is an important factor to influence the effect of acupoint compatibility. Combination of local acupoints is obviously superior to the compatibility of distal acupoints and non-acupoint.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupoint compatibility; Acupoint; Diabetic gastroparesis; Acupuncture; RhoA/ROCK signaling pathway

Chen XL, Liu L, Wen QQ, Li P, Wang Y, Wei XR, Yue ZH. Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3508-3516 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3508.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3508>

摘要

目的: 通过固定循经取穴配伍以不同部位选穴进行对比研究, 以糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)大鼠为观察对象, 研究不同按部选穴针刺治疗对DGP大鼠RhoA/ROCK信号的表达差异, 探讨按部选穴是影响腧穴配伍效应的主要影响因素。

方法: 将60只♂SPF级SD大鼠, 适应性喂养1 wk后, 随机分为空白对照组、模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 每组12只。除空白对照组12只外, 其余48只大鼠运用链脲佐菌素腹腔注射造糖尿病模型, 普通喂养8 wk后建立DGP大鼠模型, 针刺治疗4 wk, 于13 wk末墨汁灌胃后处死, 取胃窦组织。运

用Western blot检测胃窦平滑肌组织Ras同源物基因组成员A(Ras homolog gene family, member A, RhoA)、Rho蛋白相关卷曲螺旋激酶(Rho-associatedc, oiled-coil containing protein kinase, ROCK)、肌球蛋白磷酸酶靶亚单位1(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)、p-MYPT1蛋白的表达量; 应用免疫组织化学检测胃窦平滑肌组织RhoA蛋白平均灰度值改变。

结果: 与空白对照组相比, 模型组的小肠推进率、胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量明显降低($P < 0.01$), 胃窦平滑肌组织RhoA灰度值表达升高($P < 0.05$)。与模型组相比, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组的小肠推进率和胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量明显升高($P < 0.05$), 胃窦平滑肌组织RhoA灰度值表达均具有降低的趋势($P < 0.05$)。与足三里+中脘组相比, 足三里+内关、足三里+非经非穴组胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量降低($P < 0.05$), 胃窦平滑肌组织RhoA灰度值表达升高($P < 0.05$)。在治疗期间, 与模型组相比, 足三里+中脘组的饮食量明显降低($P < 0.05$)。

结论: 针刺能通过上调RhoA/ROCK信号的表达来促进胃平滑肌收缩, 改善DGP的症状; 证实按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴明显优于配伍远端穴及非经非穴。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腧穴配伍; 按部选穴; 糖尿病胃轻瘫; 针刺治疗; RhoA/ROCK信号通路

核心提示: RhoA/ROCK信号通路是一种Ca²⁺非依赖性的平滑肌收缩调节机制, 针刺能通过促进胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK等蛋白表达, 增强磷酸化肌球蛋白轻链的水平, 改善糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis)的症状。各配伍组间疗效差异证实不同的按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴疗效最佳。

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉. 按部选穴

■研究前沿

腧穴配伍是在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍以提高临床疗效, 不同的腧穴配伍具有疗效差异, 如何进行腧穴配伍, 提高临床疗效是本实验的研究目的。

■ 相关报道

糖尿病胃肠动力障碍的机制目前尚不明确,越来越多的研究认为胃肠平滑肌源性因素在该病的发生中起重要作用。胃窦平滑肌组织中RhoA水平及蛋白表达的改变使得其下游的ROCK对肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性的抑制作用发生改变,从而导致胃窦平滑肌收缩功能异常,近年RhoA/ROCK信号表达在糖尿病并发症中的作用成为研究热点。

针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3508-3516 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3508.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3508>

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)于1958年最先由Kassander提出并描述其症状,是糖尿病的常见慢性并发症之一,临床多表现为腹胀、腹部不适、早饱、发作性呕吐等^[1,2]。DGP的主要特点是胃窦无张力导致的胃扩张、平滑肌收缩力减低引起的胃蠕动减慢和排空延迟^[3]。但迄今为止,DGP发病机制不十分清楚,可能与胃肠平滑肌变化、神经病变、高血糖、胃肠激素变化及Cajal间质细胞病变以及幽门螺杆菌感染等因素有关^[4]。实验研究^[5,6]发现RhoA/ROCK信号通路是调节平滑肌收缩,导致胃肠平滑肌收缩异常、影响胃动力的重要信号通路,DGP大鼠胃窦平滑肌组织中RhoA水平及蛋白表达明显下调,使得其下游的ROCK对肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性的抑制作用减弱,导致DGP大鼠胃窦平滑肌的收缩能力减弱,出现胃排空延迟等胃动力异常。

针灸治疗DGP取得较为满意临床疗效,不仅能明显改善临床症状,且治疗后空腹血糖亦得到改善,不良反应小^[7,8],相关实验也证实针刺对胃肠运动具有良性的双相调节作用^[9]。但当前针灸治疗DGP的腧穴配伍方法并未统一且缺乏相关的机制研究^[10]。因此,我们建立DGP模型,固定循经选穴,观察不同的按部选穴,治疗本病的疗效差异,探讨按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的调节机制,证实按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级成年♂SD大鼠60只,体质量200-220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号:SYXK2013(湘)-0005。均经血糖仪检测,血糖正常者入选。饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级实验动物房,饲养温度22℃-25℃,湿度40%-60%,自然采光。适应性喂养1 wk后,采用随机法将大鼠分为空白对照组、模型组、足三里+中脘组、足三里+

内关组、足三里+非经非穴组,每组12只。实验过程中对动物的处置和操作均遵守科技部颁发《关于善待实验动物的指导性意见》中有关规定。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(美国Sigma公司,批号015H 1492); TRIzol试剂盒(美国Invitrogen); 血糖仪及血糖试纸(美国强生公司稳易倍健型); 针灸针(苏州产华佗牌无菌针灸针,0.30 mm×25 mm); SP试剂盒(北京中杉金桥生物公司,SP-9000); DAB显色试剂盒(北京中杉金桥生物公司,ZLI-9031); 抗Rho A一抗(工作浓度1:1000, Abcam公司)、抗ROCK一抗(工作浓度1:1000, SAB公司)、抗肌球蛋白磷酸酯酶靶点亚单位1(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)一抗(工作浓度1:1000, Cell Signaling Technology, Inc)、抗磷酸化p-MYPT1一抗(工作浓度1:1000, Cell Signaling Technology, Inc); OLYMPUS自动显微照相系统(日本)等。

1.2 方法

1.2.1 造模及评定: 将模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠禁食12 h,将STZ溶于0.1 mmol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4℃),配制成2%浓度,按55 mmol/kg于左下腹腔内一次性注射,72 h后检测随机血糖,<16.7 mmol/L者予以相同方法再次注射后检测随机血糖;空白对照组大鼠一次性注射等容量的0.1 mmol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。所有大鼠均予以普通饲料,每日上午10:00定时喂养。实验13 wk期间,检测随机血糖<16.7 mmol/L者剔除实验。DGP模型成功标准^[11]: 血糖>16.7 mmol/L者;观察大鼠一般情况(摄食量、饮水量、体质等)及大便性状与空白对照组有显著差异;大鼠胃排空率及小肠推进率与空白组相比有显著差异。

1.2.2 各组干预: 穴位定位: 根据李忠仁主编《实验针灸学》“动物针灸穴位图谱”^[12]及拟人对照法进行大鼠穴位定位: 中脘: 位于腹白线上,约脐上20 mm。足三里: 在膝关节下侧,腓骨小头下缘5 mm处,左右两侧各一。内关: 前肢内侧,离鼠腕关节约3 mm左右的尺桡骨缝间。非经非穴点: 肘内侧,肘尖与腋窝连线中点。

空白对照组、模型组: 束缚于鼠板上,每次30 min,每日1次,连续4 wk。足三里+中脘

组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组: 取两侧相应穴位, 予每日针刺干预, 连续4 wk. 针刺深度为0.3-0.5 cm; 采用常规进针法后留针30 min, 每10 min行针一次, 进行提插、捻转, 行平补平泻手法, 提插的幅度为0.3-0.5 cm, 频率为60-90次/min之间, 提插捻转幅度和频率均采用均等的手法. 第30分钟在行针结束后出针. 在治疗期间, 均采用纱布将大鼠四肢固定于鼠板上, 松紧适中, 不定期于捆绑处用络合碘消毒, 治疗期间大鼠四肢并未因长时间束缚而出现缺血坏死情况, 四肢功能正常.

1.2.3 大鼠一般情况观察及检测: 造模成功后, 每周以尾静脉采血, 用血糖仪和血糖试纸测定血糖值; 每周测体质量; 观察大鼠24 h饮水量、饮食量, 观察大鼠皮毛、精神状态、粪便性质等. 食量测定: 每天上午10: 00予每笼大鼠300 g普通饲料, 次日喂食前称质量即剩余饲料质量, 300 g减去剩余饲料质量即为每笼大鼠每日进食量. 血糖测定: 每周以尾静脉采血, 用血糖仪和血糖试纸测定血糖值. 墨汁灌胃法测小肠推进率: 末次治疗后, 禁食24 h, 各组大鼠均经口按1 mL/100 g体质量用量予黑色墨水灌胃, 20 min后段动脉取血, 处死后打开腹腔, 用镊子轻轻提取上端至幽门、下端至回盲部的肠管, 并置于托盘上, 轻轻将小肠拉成直线, 用量尺测量胃肠推进指标, 胃肠推进指标通过以下公式计算得出: 小肠推进率 = 墨水前端至幽门扩约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm) × 100%.

1.2.4 免疫组织化学法测定RhoA蛋白表达: 取大鼠胃窦组织1 cm × 1 cm用PBS冲洗、40 g/L多聚甲醛固定, 常规脱水、包埋、切片, 经过脱蜡、抗原修复、过氧化氢灭活、血清封闭. 滴加RhoA一抗(1: 50)后4 °C过夜, 次日复温漂洗后加入二抗, 37 °C孵育30 min. 漂洗后DAB显色2-4 min, 苏木复染, 常规脱水透明, 封片, 显微镜观察. 胞膜上或胞质内出现棕黄色片状或颗粒状物为阳性反应. 高倍镜下(400 ×) 每张切片随机取3个视野, 用OLYMPUS医学图文分析系统分析取其平均值作为该切片指标表达的平均灰度值.

1.2.5 Western blot测定RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白表达: 提取胃窦平滑肌组织蛋白, 采用BCA法定量蛋白浓度, 80 μg

蛋白/泳道行SDS-PAGE凝胶电泳分离总蛋白, 随后100 V恒压将蛋白转至硝酸纤维素膜, 室温下5%脱脂牛奶封闭2 h, 分别加入抗RhoA一抗、抗ROCK一抗、抗MYPT1一抗、抗p-MYPT1一抗4 °C孵育过夜, 加入二抗, ECL化学发光法显影. 进行凝胶图像分析, 将胶片进行扫描存档, 采用Quantity One 4.4.0软件分析, 以RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1的灰度比值表示RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的相对表达量.

统计学处理 所以数据采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 正态分布资料用mean ± SD表示. 经检验满足正态性及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 用LSD法进行多重比较; 不满足方差齐性, 用Tamhane T^2 检验. 偏态分布资料用中位数(M)和四分位数间距(QR)表示, 组间比较用秩和检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般情况 实验期间, 空白对照组大鼠精神状态可, 目光有神, 活动正常, 反应灵敏, 饮食正常, 皮毛有光泽, 大小便无特殊改变. 模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠在造模3 d后出现多饮、多食、多尿, 在第4周开始出现精神不佳、活动反应迟缓, 造模第6周是出现皮毛泛黄疏松无光泽, 形体消瘦, 大便性状改变, 气味难闻, 腹部膨隆. 死亡情况: 空白对照组1只、模型组3只、足三里+中脘组2只、足三里+内关组2只、足三里+非经非穴组3只.

2.2 治疗期间各组大鼠饮食量 与空白组比较, 模型组食量明显增多($P < 0.05$); 与模型组比较, 足三里+中脘组饮食量减低($P < 0.05$); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组、足三里+非经非穴组饮食量增多($P < 0.05$)(图1).

2.3 墨汁灌胃法检测DGP大鼠胃肠推进率 与空白对照组比较, 模型组大鼠胃肠推进率明显减低($P < 0.05$), 结合大鼠的一般情况改变说明造模成功; 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组与模型组比较胃肠推进率明显升高($P < 0.05$), 三组间无明显差异(图2).

2.4 免疫组织化学法检测DGP大鼠胃窦平滑肌组织RhoA蛋白表达 与空白对照组比较, 模

■ 创新点

本文以DGP大鼠为研究对象, 固定循经选穴, 观察不同的按部选穴, 治疗本病的疗效差异, 探讨按部选穴对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK通路调节机制, 为按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素提供科学依据.

应用要点

探讨腧穴配伍效应的影响因素; 探讨按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的调节机制; 探讨DGP与RhoA/ROCK信号表达的关系, 进一步阐明其发病机制。

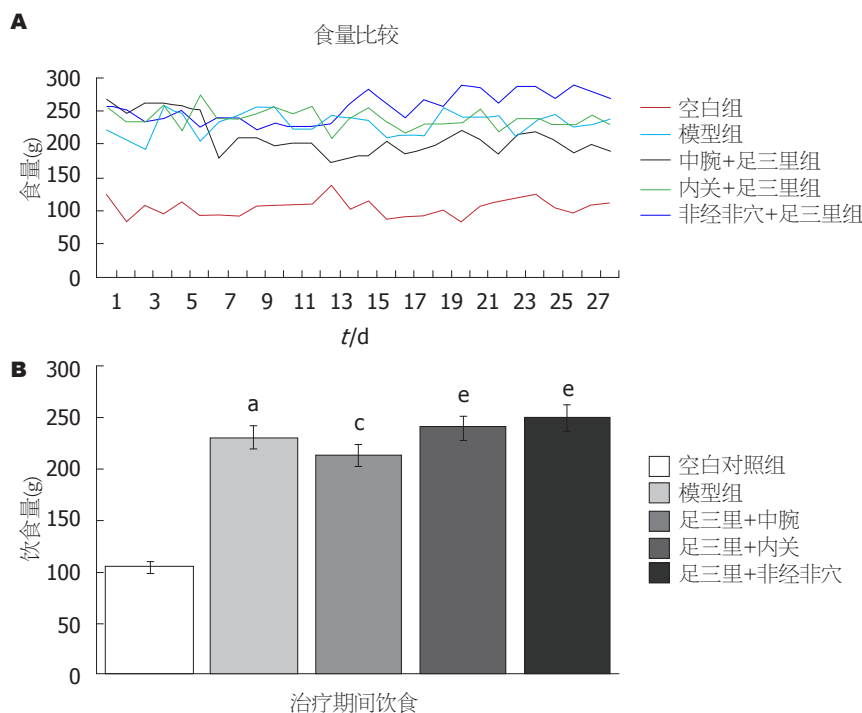


图1 治疗期间各组大鼠饮食变化比较. A: 治疗期间各组大鼠饮食变化曲线图; B: 各组大鼠治疗期间饮食量变化比较. ^a $P<0.05$ vs 空白组; ^c $P<0.05$ vs 模型组; ^e $P<0.05$ vs 足三里+中脘组。

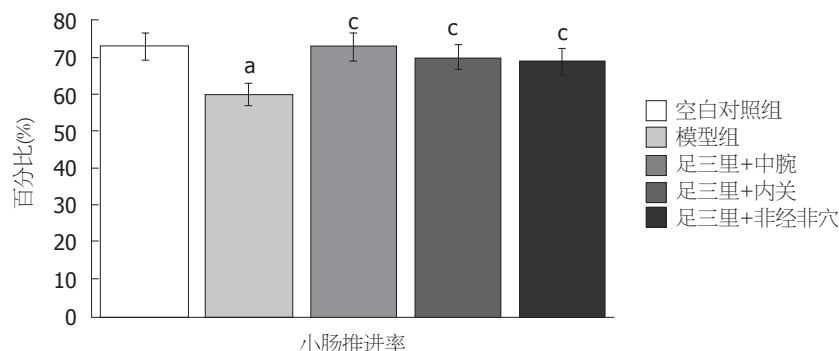
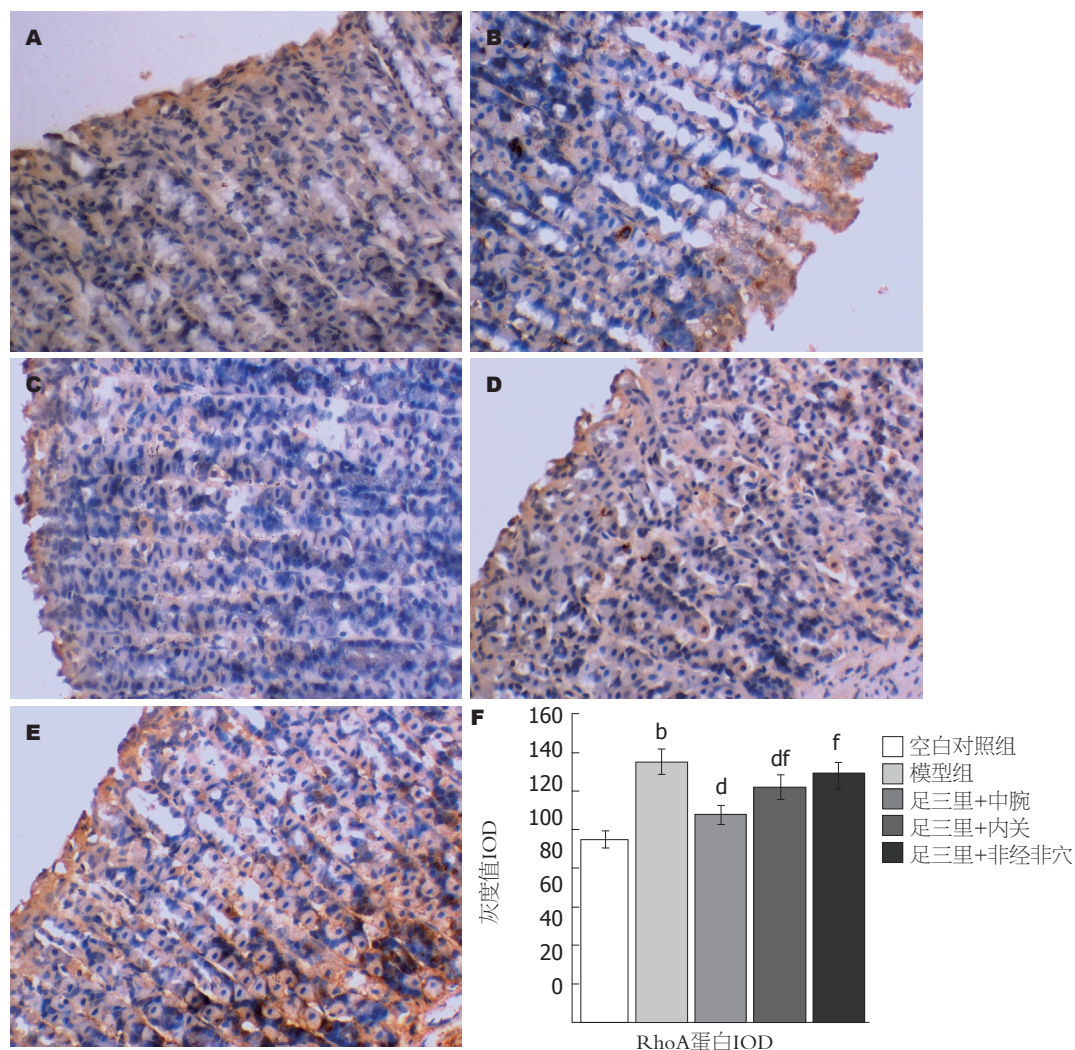


图2 各组大鼠治疗结束后胃肠推进率的比较. ^a $P<0.05$ vs 空白组; ^c $P<0.05$ vs 模型组。

型组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值明显升高($P<0.01$); 与模型组比较, 足三里+中脘组、足三里+内关组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值均降低($P<0.01$); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组和足三里+非经非穴组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值表达均上升($P<0.05$). 与足三里+内关组比较, 足三里+非经非穴组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值升高趋势, 两组之间无差异($P>0.05$)(图3).

2.5 Western blot法检测DGP大鼠胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的相对表达量比较 与空白对照组比较, 模型组胃窦平

滑肌RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1的蛋白的表达量均降低($P<0.01$); 与模型组比较, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组胃窦平滑肌RhoA、ROCK和p-MYPT1的蛋白的表达量均升高($P<0.05$); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组和足三里+非经非穴组胃窦平滑肌RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的表达量降低, 其中足三里+中脘和足三里+内关组的MYPT1蛋白表达无差异($P>0.05$); 与足三里+内关组比较, 足三里+非经非穴组RhoA、ROCK和MYPT1蛋白的表达量均较低($P<0.05$), 足三里+内关组与足三里+非经非穴组的p-MYPT1蛋白的表达量无差异



■名词解释

腧穴配伍: 基于中医理论, 在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍, 发挥腧穴的协同增效作用, 以达到特定治疗效果, 提高临床疗效的一种方法;

按部选穴: 受病的脏腑, 五官、肢体部位选取腧穴, 旨在就近调整受病部位的气血阴阳, 是“腧穴所在, 主治所及”的具体体现。

图 3 RhoA蛋白表达在胃窦组织中的免疫组织化学情况。A: 空白对照组($\times 400$); B: 模型组($\times 400$); C: 足三里+中脘组($\times 400$); D: 足三里+内关组($\times 400$); E: 足三里+非经非穴组($\times 400$); F: 各组大鼠胃窦组织RhoA蛋白表达平均灰度值。^b $P<0.01$ vs 空白对照组; ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^{df} $P<0.01$ vs 足三里+中脘组。

($P>0.05$)(图4)。

3 讨论

腧穴配伍^[13]是基于中医理论, 在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍, 发挥腧穴的协同增效作用, 以达到特定治疗效果, 提高临床疗效的一种方法。根据文献研究^[14,15], 腧穴配伍效应的影响因素主要为配伍方法、配伍效应、刺激手段及程度、时间因素、机体状态几个方面。明·高武《针灸聚英·百症赋》曰: “百症俞穴, 再三用心”, 《席弘赋也云》: “凡欲行针须审穴”; 选穴是影响腧穴配伍的关键因素, 其基本方式为按部选穴和循经选穴。

按部选穴可分为局部选穴与远端选穴。根

据腹部四区分法, 胃位于上腹部, 则脐水平线以上腹部腧穴为局部选穴, 四肢腧穴为远端选穴。因此, 本研究固定循经选穴(足三里), 分别配以局部取穴(中脘), 远端取穴(内关), 并予以成都中医药大学所制定非经非穴点对照, 观察不同取穴治疗DGP疗效差异。冀来喜等^[16]研究发现内关、中脘、足三里穴对急性胃黏膜损伤有很好的逆转作用, 并命名为腧穴胃病方。本课题组^[17]通过分析近5年针灸治疗DGP的临床文献发现, 使用频率较高的经脉为足阳明胃经(所属腧穴总频数占29.45%), 使用频次最高的穴位分别是足三里、中脘、内关。足三里为胃经之合穴, 胃之下合穴, 临床上常用于治疗胃肠道疾病, 故循经选穴为足三里; DGP在中医病症中属“痞满”、“恶心”、“呕吐”、“反胃”、“积滞”等范畴, 其病位在

同行评价

本文以DGP大鼠为研究对象, 观察不同的按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达改变的差异, 探讨不同的腧穴配伍治疗本病的疗效差异, 证实按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素, 具有一定研究价值。

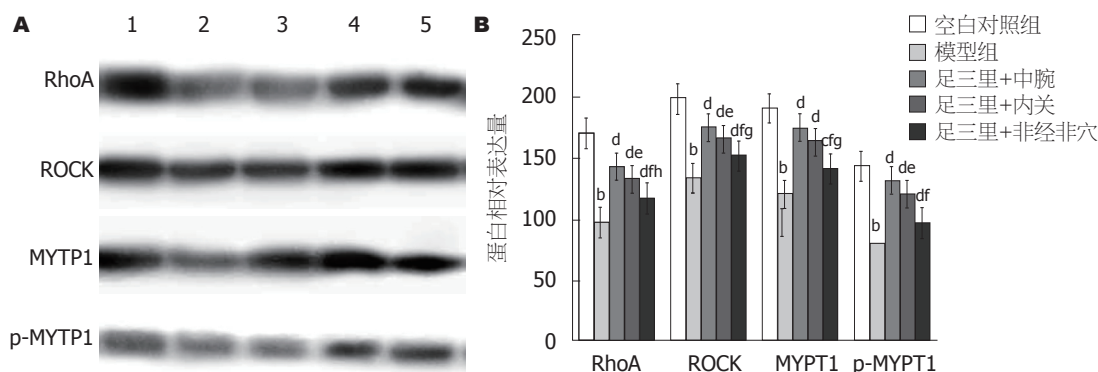


图4 各组大鼠RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白相对表达量。A: RhoA、ROCK1、MYPT1和p-MYPT1的蛋白电泳条带; B: 不同按部选穴RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白相对表达量。1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 足三里+非经非穴组; 4: 足三里+中脘组; 5: 足三里+内关组。^b $P<0.01$ vs 空白组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组; ^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ vs 足三里+中脘组; ^g $P<0.05$, ^h $P<0.01$ vs 足三里+内关组。

胃, 中脘位于脐水平以上, 为胃之募穴, 是胃腑在胸腹面体表的投影, 能够直接作用于脏腑, 调节相应脏腑的机能, 故局部选穴为中脘; 内关穴位于腕关节上2寸, 属手厥阴心包经, 为本经络穴, 八脉交会穴通阴维脉, 临床上主要用于治疗心痛、心悸、胸痛; 胃痛、呕吐、呃逆等症, 故远部选穴为内关。则分组为空白组、DGP模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组。

RhoA/ROCK信号通路是一种 Ca^{2+} 非依赖性的平滑肌收缩调节机制^[18], RhoA活化后引起一系列下游效应器激活而发挥生理作用, 其中ROCK是目前发现的涉及平滑肌收缩功能中最重要的下游效应靶分子^[19]。ROCK又称为Rho蛋白相关卷曲螺旋激酶, 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员, ROCK主要通过磷酸化MLCP的调节亚单位MYPT1来调节平滑肌收缩^[20]。当上游的RhoA激活下游的ROCK后, 活化后的ROCK对MYPT-1肽链的697位苏氨酸进行磷酸化修饰为p-MYPT1, 抑制MLCP活性, 使得磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)水平提升, 促进平滑肌收缩。因此, p-MYPT1的表达水平常被认为是ROCK活性的重要标志^[21]。Ratz等^[22]发现ROCK参与调节兔胃底平滑肌的收缩, Tomomassa等^[23]研究发现在生理状态下ROCK抑制剂Y-27632可引起意识清醒大鼠胃平滑肌的收缩力急剧下降。研究推测^[24-26]DM胃轻瘫的发生可能部分与RhoA/ROCK信号通路被抑制有关, DM大鼠胃平滑肌组织中RhoA蛋白和ROCK蛋白、p-MYPT1蛋白表

达减少, RhoA/ROCK信号转导途径表达下调。侯东杰^[27]通过采用活血化瘀中药上调RhoA/ROCK信号通路的表达, 促进DGP大鼠胃平滑肌收缩, 进而改善胃排空。

本研究结果显示, 针刺治疗能够促进DGP大鼠的胃肠功能的改善, 且针刺治疗能促进RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白表达水平升高, 不同配穴组上升水平有差异。模型组的胃肠推进率较正常对照组减慢($P<0.01$), DGP模型大鼠的胃窦组织RhoA与空白对照组比较明显减少($P<0.01$), 与以往的实验研究结果一致^[20], 说明DGP模型造模成功。三组针刺干预组经治疗后胃肠推进率提高, 且胃窦平滑肌组织的RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1表达水平虽低于空白对照组, 但较模型组有明显升高($P<0.01$)。实验结果说明: (1)针刺对DGP的治疗作用可能通过促进组织RhoA、ROCK等蛋白表达, 增强p-MLC的水平, 促进平滑肌收缩, 改善胃排空; (2)针刺能通过上调RhoA/ROCK信号的表达来改善DGP的症状, 各配伍组改变的差异证实按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴明显优于配伍远端穴及非经非穴。

足三里为足阳明胃经之合穴, 胃下合穴, 凡胃脘疼痛, 不论其寒热虚实, 均可用之通调腑气; 中脘为任脉穴, 为胃之募穴, 八会穴之腑会, 且是任脉、手太阳、足阳明经交会穴, 两穴相配可调胃气, 疏导中焦, 导滞止痛。内关为手厥阴心包经之络穴, 沟通三焦, 功擅理气降逆, 又为八脉交会穴, 通于阴维脉, 足三里与内关相配能畅达三焦气机, 和胃降逆。本课题

组研究发现足三里+中脘穴组优于足三里+内关组和非经非穴组, 即配伍局部穴优于配伍远端穴及非经非穴。

局部选穴优于远端选穴的原因可能与局部穴位特异性相关。局部选穴是指受病的脏腑、五官、肢体部位选取腧穴, 旨在就近调整受病部位的气血阴阳, 是“腧穴所在, 主治所及”的具体体现^[28]。针灸治疗具有明确的针对性, 《针灸甲乙经》曰: “胃胀者, 中脘主之。”《针灸聚英》中治疗眩晕取风池、天柱; 《内经》中“以痛为腧”, 也是针对病变部位的选穴原则。电针局部取穴对佐剂关节炎大鼠痛觉过敏具有调整作用^[29]。采用局部取穴治疗颈型颈椎病和脊髓损伤后尿储留在临床上取得显著疗效^[30,31], 患者症状得到明显改善。研究^[32]表明, 按病位取穴, 刺病之所在部位, 具有良好的靶点效应, 为局部选穴优于远部选穴的原因。但本实验仅以DGP作为载体进行研究得出结论, 不同的疾病具有其不同症候特点, 按部选穴在治疗其他病种是否具有同种优势, 还有待进一步考证。

4 参考文献

- Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605]
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37; quiz 38 [PMID: 23147521 DOI: 10.1038/ajg.2012.373]
- 吴波, 郑长青, 林连捷, 周卓. 糖尿病性胃肠病变患者血浆P物质和胃动素的水平及意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 367-368
- 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 16-17
- Murthy KS. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 345-374 [PMID: 16460276]
- Gerthoffer WT. Signal-transduction pathways that regulate visceral smooth muscle function. III. Coupling of muscarinic receptors to signaling kinases and effector proteins in gastrointestinal smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G849-G853 [PMID: 15826932]
- 刘丽, 岳增辉, 陈小丽, 魏歆然. 糖尿病胃轻瘫的中医治疗研究进展. *针灸临床杂志* 2015; 31: 91-93
- 刘要红. 针刺联合艾灸治疗脾胃气虚型糖尿病性胃轻瘫疗效观察. *医学信息* 2014; 27: 389-390
- 孙国杰, 王述菊, 杜艳军, 胡和平, 吴绪平, 孔立红. 不同穴位对胃运动异常大鼠双向调节效应研究. *中国针灸* 2007; 27: 839-843
- 徐泽, 孔熠, 原晓东, 杜广中. 糖尿病胃轻瘫现代针灸腧穴应用研究. *中国文献杂志* 2015; 33: 67-68
- 万全荃, 贺凤娥, 林亚平. 糖尿病胃轻瘫大鼠模型衍生过程相关指标的观察. *湖南中医药大学学报* 2014; 10: 6-10
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 255-257
- 张国雪, 刘昊, 王富春. 论腧穴配伍与针灸处方. *中国针灸* 2014; 34: 987-990
- 袁建菱, 薛晓. 腧穴配伍效应的影响因素. *中华中医药学刊* 2015; 33: 2115-2117
- 郑嘉太, 陈波, 郭永明. 影响腧穴配伍效应差异的因素分析. *中国针灸* 2015; 35: 719-722
- 冀来喜, 闫丽萍, 王海军, 李亮, 何伟, 贲卉, 朱兵. 针刺“内关”“中脘”“足三里”对背侧网状亚核神经元放电的影响. *针刺研究* 2009; 34: 27-30
- 李萍, 岳增辉, 文琪琦, 王艳. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床对照文献选穴规律分析. *针灸临床杂志* 2015; 31: 37-39
- Sanders KM. Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 39-53 [PMID: 18402641 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01108.x]
- Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K. Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm. *Circ Res* 2000; 87: 195-200 [PMID: 10926869]
- 窦娟. 外源性SCF对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号通路的影响. 重庆: 重庆医科大学, 2012
- 孙晓萌, 朱滢, 王庆娥, 柏建安, 林琳. RhoA/ROCK信号通路在糖尿病结肠肌层中的表达. *胃肠病学* 2014; 19: 673-677
- Ratz PH, Meehl JT, Eddinger TJ. RhoA kinase and protein kinase C participate in regulation of rabbit stomach fundus smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 983-992 [PMID: 12429570]
- Tomomasa T, Takahashi A, Kaneko H, Watanabe T, Tabata M, Kato M, Morikawa A. Y-27632 inhibits gastric motility in conscious rats. *Life Sci* 2000; 66: PL29-PL34 [PMID: 10666015]
- Bhetwal BP, An C, Baker SA, Lyon KL, Perrino BA. Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca(2+) sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice. *J Muscle Res Cell Motil* 2013; 34: 137-149 [PMID: 23576331 DOI: 10.1007/s10974-013-9341-1]
- Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
- 朱滢, 孙晓萌, 王云, 巩尧瑶, 林琳. 糖基化终末产物和磷酸化肌球蛋白轻链在糖尿病结肠动力障碍中的作用. *胃肠病学* 2014; 19: 328-331
- 侯东杰. 活血化痰通络中药对糖尿病胃轻瘫大鼠RhoA/ROCK信号转导通路的影响. 河北: 河北医科大学, 2015
- 沈雪勇. 经络腧穴学. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 25-28
- 房连强, 谭朝坚, 古利花, 袁双双, 彭菊华. 以斜方肌起止点为针刺主要靶点治疗颈性眩晕临床观察. *中国中医药信息杂志* 2012; 19: 64-65

- 30 王升旭, 洪军, 赖新生. 电针夹脊穴及局部取穴对佐剂关节炎大鼠痛觉异常的调整作用. 新中医 2000; 32: 29-30
- 31 龚娟娟. 齐刺电针配合局部取穴治疗脊髓损伤尿潴留的临床疗效观察. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 6
- 32 邓云志. 局部取穴平刺微创埋线治疗颈型颈椎病观察. 中国民间疗法 2011; 19: 2

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.(郭鹏)

替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍

沈美龙, 徐洪涛, 咸建春, 杨秀珍, 江苏省泰州市人民医院肝病科 江苏省泰州市 225300

居红芳, 江苏省泰州市人民医院产科 江苏省泰州市 225300

沈美龙, 主任医师, 主要从事乙型肝炎基础与临床方面的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2011538.

作者贡献分布: 沈美龙负责课题设计与论文撰写; 徐洪涛负责课题设计; 居红芳负责病例入组; 咸建春与杨秀珍负责试验研究与统计.

通讯作者: 沈美龙, 主任医师, 医学博士, 225300, 江苏省泰州市海陵南路399号, 泰州市人民医院肝病科.
shenml9326@126.com

收稿日期: 2016-06-07

修回日期: 2016-07-05

接受日期: 2016-07-29

在线出版日期: 2016-08-18

Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Hong-Fang Ju, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Hong-Fang Ju, Department of Obstetrics, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Jiangsu Province, No. BK2011538.

Correspondence to: Mei-Long Shen, Chief Physician, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital,

399 Hailing South Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Received: 2016-06-07

Revised: 2016-07-05

Accepted: 2016-07-29

Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To assess the value of sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG) therapy in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV).

METHODS: One hundred and seventy-eight enrolled pregnant women were divided into a telbivudine group, a lamivudine group, an HBIG group and a non-preventive group, and they were given the respective drug for preventing mother-to-infant transmission of HBV. At gestational week 12, alanine aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotyping, drug resistance related mutations and natural killer cells were detected. Newborns were routinely injected with hepatitis B vaccine, and the HBIG group was additionally given HBIG 200 IU at birth, 3 and 12 wk after birth. Serum levels of HBsAg and HBeAg were detected at birth and 24 wk after birth. The safety of telbivudine and lamivudine was evaluated.

RESULTS: At 12 wk after receiving antiviral drugs, HBV DNA level was significantly reduced in the telbivudine and lamivudine groups compared with the non-preventive group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in gestational age, mean weight or Apgar score of newborns in each group. In addition, no significant difference was observed in alanine

背景资料

乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率较高, 传统的新生儿注射免疫球蛋白和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)疫苗阻断HBV的母婴传播, 但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致.

同行评议者

张婷, 副主任医师, 上海市儿童医院消化感染科

■同行评价
本文有一定的临床意义。

aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotype, drug resistance related mutations or natural killer cells in each group.

CONCLUSION: HBV DNA level can be significantly inhibited by sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy in pregnant women with high viral load, which can prevent mother-to-infant transmission of HBV.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Telbivudine; Lamivudine; Hepatitis B immunoglobulin; HBV DNA; Mother-to-infant transmission

Shen ML, Xu HT, Ju HF, Xian JC, Yang XZ. Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3517-3522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3517>

摘要

目的: 探讨对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)进行母婴阻断的临床意义。

方法: 178例入选孕妇分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组分别阻断,妊娠12 wk进行ALT、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量、基因分型、耐药及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞绝对值检测,新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗,并在出生当天、2、4及12 wk时分别注射HBIG 200 IU,检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况,并对药物安全性进行评估。

结果: 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降,在24 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义。替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性,24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、

3例,与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异($P<0.05$)。各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义,各组的婴儿随访至12月龄时,未发生畸形,与拒绝阻断组相比,差异无统计学意义。HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药和NK细胞数与阻断均无明显相关性。

结论: HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG能通过抑制高病毒载量,达到母婴阻断的效果。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 替比夫定; 拉米夫定; 免疫球蛋白; HBV DNA; 母婴阻断

核心提示: 我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区,乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高,本文主要对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白进行母婴阻断效果进行研究。

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍. 替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3517-3522 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3517>

0 引言

我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区,乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高^[1]。传统的新生儿注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和HBV疫苗阻断HBV的母婴传播,但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致^[2,3]。近年来,母婴传播越来越受到重视,研究^[4]表明,HBV母婴传播主要发生在妊娠后期及哺乳期,以前的阻断更加关注妊娠妇女,我们在此基础上对新生儿进行保护性免疫治疗,对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG进行临床研究,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经泰州市人民医院伦理委员会

表 1 分组及阻断情况

分组	<i>n</i>	用药情况
替比夫定组	60	26 wk起替比夫定600 mg <i>qd</i> , 至产后4 wk
拉米夫定组	60	26 wk起拉米夫定 100 mg <i>qd</i> , 至产后4 wk
HBIG组	30	26 wk起HBIG 200 IU/4 wk, 共3次
拒绝阻断组	28	不进行任何临床干预

HBIG: 免疫球蛋白.

批准, 所有入选孕妇知情并签署知情同意书. 178例孕妇为2010-09/2014-04在泰州市人民医院产科接受产检的慢性HBV携带者, 其诊断皆符合2010年制订的慢性乙型肝炎的诊断标准^[5]. 入选孕妇HBV DNA均 $>10^5$ copies/mL, 未使用干扰素及核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 均排外原发性肝癌、他病毒性肝炎、脂肪性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎及自体免疫性肝炎.

1.2 方法

1.2.1 实验分组及处理: 患者入组后根据意愿分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组, 各组孕妇年龄、身高、体质量均具有可比性. 各组基本情况和用药如表1. 入组后常规行谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量检测, 并每12 wk复查1次, 取妊娠12 wk数据为研究数据, 进行基因分型及耐药检测, 妊娠12 wk时血中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的百分比及绝对值检测, 新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗, 并在出生当天、2 wk、4 wk及12 wk时分别注射HBIG 200 IU, 检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况, 并对药物安全性进行评估. 所有入组者及新生儿均至少随访1年.

1.2.2 HBV DNA的检测: HBV DNA用美国Applied Biosystems公司7300 Real time PCR仪及试剂盒(中山医科大学达安基因诊断中心提供)检测, 按说明书操作.

1.2.3 HBsAg、HBeAg滴度测定: 采用Abbott AxSYM(美国雅培公司)试剂和仪器, 为全自动免疫分析系统, HBsAg滴度结果以S/N表示, 即标本(S)与阴性对照(N)的吸光度(A)值之比. 当S/N ≥ 2.0 为阳性. HBeAg检测结果以样本值与

临床界值(cutoff值)比例(S/CO)为单位, 当S/N ≥ 1 为阳性.

1.2.4 流式细胞仪NK细胞检测: 妊娠12 wk时取2只FALCON试管, 依次编号. 按顺序依次加入检测抗体CD3/CD4/CD8/CD45、CD16+56/CD19/CD3/CD45各5 μ L试剂. 将EDTAK2抗凝全血混匀, 每管加标本50 μ L, 置室温避光15 min. 溶解红细胞后用生理盐水1500 r/min、5 min洗涤1遍. 上机检测, 先以前向角为横坐标、侧向角为纵坐标画图, 选择淋巴细胞群进行分析, 再以CD3为横坐标、CD16+56为纵坐标画图, 分析总NK细胞(CD3⁺, CD16+56⁺)所占淋巴细胞的百分比, 同时行血常规检测, 根据淋巴细胞数据计算得出NK细胞绝对数.

1.2.5 HBV基因分型、耐药基因检测: 采用多对型特异性引物巢式PCR对HBV作基因分型, 通过巢式PCR扩增处理, 将PCR产物分别在3%琼脂糖凝胶中进行电泳, 根据电泳条带的长度来确定基因型. 取2 μ L作为PCR反应液; 扩增后放入美国ABI310型全自动DNA测序仪和HBV基因突变P区检测试剂盒; 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 各组之间的指标比较计数资料采用 χ^2 检验分析, 计量资料采用两样本 t 检验分析. 统计分析用SPSS16.0软件进行, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 阻断情况 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 在38 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义(表2). 替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性, 24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异

表 2 入选孕妇DNA下降情况(log, mean ± SD)

分组	n	12 wk	24 wk	36 wk
替比夫定组	60	6.89 ± 1.42	6.69 ± 1.72	2.18 ± 1.35 ^a
拉米夫定组	60	6.91 ± 1.57	6.80 ± 1.59	2.34 ± 1.44 ^a
HBIG组	30	6.72 ± 1.63	6.77 ± 1.51	5.17 ± 1.83
拒绝阻断组	28	6.83 ± 1.58	6.72 ± 1.64	6.80 ± 1.56

^a*P*<0.05 vs 拒绝阻断组. HBIG: 免疫球蛋白.

表 3 入选孕妇新生儿HBsAg、HBeAg阳性情况

分组	n	出生时		出生后24 wk	
		HBsAg	HBeAg	HBsAg	HBeAg
替比夫定组 ¹	61	2	30	0 ^{ac}	13 ^{ac}
拉米夫定组	60	1	33	0 ^{ac}	15 ^{ac}
HBIG组 ¹	31	4	16	3 ^a	11 ^a
拒绝阻断组	28	12	20	11	20

¹替比夫定组和HBIG组均有1对双胞胎新生儿. ^a*P*<0.05 vs 同期拒绝阻断组; ^c*P*<0.05 vs 同期HBIG组. HBIG: 免疫球蛋白; HbsAg: 乙肝表面抗原; HbeAg: 乙型肝炎e抗原.

表 4 入选孕妇新生儿出生时一般情况评估

分组	n	新生儿胎龄	体质量(g)	剖腹产率(%)	Apgar评分(分)
替比夫定组	60	39.41 ± 0.86	3.51 ± 0.50	8/60	9.41 ± 0.46
拉米夫定组	60	39.53 ± 0.91	3.63 ± 0.51	7/60	9.40 ± 0.47
HBIG组	30	39.46 ± 0.84	3.52 ± 0.67	3/30	9.38 ± 0.52
拒绝阻断组	28	39.57 ± 0.82	3.56 ± 0.48	3/28	9.42 ± 0.52

HBIG: 免疫球蛋白.

(*P*<0.05)(表3).

2.2 药物安全性比较 治疗组孕妇治疗期间未发生不良反应: 替比夫定和拉米夫定组各1例有一过性血清肌酸激酶轻度升高, 但无肌肉酸痛、胸闷、气憋等症状, 休息2 wk后复查恢复正常. 各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义(表4). 各组新生儿无胎儿窘迫、新生儿窒息、羊水污染、发育异常或畸形等并发症. 各组的婴儿随访至12月龄时, 未发生畸形, 与拒绝阻断组相比, 差异无统计学意义.

2.3 影响阻断因素的相关性 本研究入选患者均为基因B和C型, 以C型为主. 我们的结果显示, 患者HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药

和NK细胞数与阻断均无明显相关性(表5).

3 讨论

母婴垂直传播仍是我国目前HBV感染的主要传播途径, 新生儿感染HBV后, 有90%-95%发展为慢性乙型肝炎携带状态^[6,7]. 而经母婴途径传播的婴儿可携带HBV超过10年以上^[4]HBV DNA高载量以及肝功能异常导致了高母婴传播率及妊娠不良事件的发生^[8]. 目前采用新生儿主、被动双重免疫预防仍无法完全阻断母婴垂直传播, 其中宫内感染是免疫失败的重要原因.

高HBV DNA载量易导致胎盘发育不良, 使胎盘滋养细胞失去了屏障保护作用, 出现

表 5 相关影响阻断因素的比较

分组	n	HBsAg(S/N)	HBeAg(S/CO)	基因型(B/C)	耐药	NK细胞(/ μ L)
替比夫定组	60	2076.3 \pm 1729.2	467.4 \pm 213.6	24/36	0	361.1 \pm 135.8
拉米夫定组	60	1985.6 \pm 1833.8	456.2 \pm 274.1	22/38	0	352.6 \pm 148.3
HBIG组	30	2186.3 \pm 1726.4	470.4 \pm 251.3	9/21	0	348.2 \pm 145.0
拒绝阻断组	28	2085.6 \pm 1843.9	457.5 \pm 264.0	8/20	0	347.0 \pm 161.0

HBIG: 免疫球蛋白.

了HBV经胎盘的血源性和细胞源性的宫内感染^[4,7]. 故此, 降低HBV DNA载量是恢复胎盘屏障、减少HBV母婴宫内传播的关键^[9,10]. 近来研究^[11]表明, 替比夫定和拉米夫定能有效降低孕妇体内HBV DNA载量. 我们的研究表明, 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 达到了母婴阻断的目的, 与研究^[12]相符. 本结果显示, 产后24 wk时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组新生儿HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异, 具有较好的阻断效果.

HBIG作用是用经乙型肝炎疫苗免疫的人血浆制备的含抗HBV的浓缩的预防乙型肝炎的被动免疫制剂^[13], 可以使机体的补体系统激活, 体液免疫能力增强, 有人认为在感染细胞将HBV释放出并进入未感染的细胞前即被有效地清除, 从而使孕妇体内的HBV载量明显减少^[14], 但存在一定争议. 我们的结果显示, 妊娠36 wk时, HBIG组HBV载量较用药前下降, 但与同期拒绝阻断组无明显差异. HBIG组出生后24 wk后31例新生儿中3例HBsAg阳性, 与同期替比夫定组(0/61)和拉米夫定组(0/60)比较有统计学差异. 结果表明HBIG可能有效达到母婴阻断效果, 其具体机制不完全明了, 通有待进一步研究. 与HBIG相比, 替比夫定和拉米夫定具有抑制HBV能力的更强, 更加有效.

妊娠早期是胎儿生长的关键时期, 因此服用替比夫定及拉米夫定的安全性备受关注^[15,16]. 替比夫定属于妊娠期安全程度B类的药物^[17], LAM虽为妊娠C类药物, 但由于HIV感染孕妇用该药史较长, 有研究他的致畸率与一般人群无差别, 故相对安全. Han等^[11]提出LAM用在高e抗原阳性血症的孕妇能安全地降低HBV母婴传播, 短期随访LAM耐受性好、对母亲、婴儿皆安全. 我们的结果显示替比夫定和拉米夫

定具有较好的安全性, 与文献相符合^[18,19].

新生儿出生后相应的抗原抗体系统未完全形成, 由于HBV主要是在肝细胞内繁殖, 而HBIG不能进入肝细胞, 因此保护新生儿必须在HBV进入肝细胞前使用^[14,20]. 为避免出生后新生儿与乙型肝炎携带者母亲接触后HBV感染, 我们对母婴阻断新生儿序贯以出生当天、2 wk、1 mo及3 mo时分别注射HBIG. 达到保护新生儿的目的, 效果令人满意. 由于母婴阻断各组均有较好阻断效果, 我们试图探讨阻断失败的相关因素, 但基因分型及耐药、NK细胞绝对值及乙型肝炎携带者孕妇HBsAg和HBeAg均与母婴阻断无明显相关性, 也进一步说明高HBV DNA载量是母婴传播的重要因素.

总之, 我们的结果显示, HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白能通过抑制高病毒载量, 达到母婴阻断的良好效果, 其具体机制有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 531-540 [PMID: 22114089 DOI: 10.1093/occmed/kqr136]
- 2 Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 16-26 [PMID: 23660419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.036]
- 3 Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13264 [PMID: 21913139 DOI: 10.4414/sm.w.2011.13264]
- 4 Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 655-662 [PMID: 21860297]
- 5 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)].

- Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi 2011; 32: 405-415 [PMID: 21569677]
- 6 Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014; 61: 1407-1417 [PMID: 25178562 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033]
- 7 Tujios SR, Lee WM. Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 250-256 [PMID: 23519135]
- 8 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]
- 9 Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 428-434 [PMID: 24372662 DOI: 10.1111/jgh.12499]
- 10 Murad EA, Babiker SM, Gasim GI, Rayis DA, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana'a, Yemen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 127 [PMID: 23758990 DOI: 10.1186/1471-2393-13-127]
- 11 Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4517-4521 [PMID: 22969224 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4517]
- 12 Guclu E, Karabay O. Choice of drugs in the treatment of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1671-1672 [PMID: 23539671 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1671]
- 13 Jeong SW, Choi Y, Kim JW. Management of viral hepatitis in liver transplant recipients. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 338-344 [PMID: 25548738 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.4.338]
- 14 Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e622-e634 [PMID: 20106694 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.09.008]
- 15 Lai CL, Yuen MF. Management of chronic hepatitis B in patients from special populations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: pii a021527 [PMID: 26033083 DOI: 10.1101/cshperspect.a021527]
- 16 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-1221 [PMID: 21703206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032]
- 17 But DY, Yuen MF, Fung J, Lai CL. Safety evaluation of telbivudine. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 821-829 [PMID: 20662545 DOI: 10.1517/14740338.2010.507190]
- 18 Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, Yang YF. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 754-762 [PMID: 25641421 DOI: 10.1111/jvh.12379]
- 19 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 520-526 [PMID: 22343511 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.019]
- 20 Varghese J, Sachan D, Reddy MS, Cherian T, Jothimani D, Venugopal K, Arikichenin O, Perumalla R, Narasimhan G, Shanmugam V, Vijaya S, Venkataraman J, Rela M. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis after liver transplantation: experience in a tertiary transplant centre. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 209-213 [PMID: 25755562 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.07.007]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化

颜展, 陈飞群

颜展, 陈飞群, 永康市第一人民医院检验科 浙江省永康市 321300

颜展, 主管检验师, 主要从事非酒精性脂肪性肝的早期诊断研究.

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由颜展完成; 临床资料收集整理、数据分析及论文写作由颜展与陈飞群完成.

通讯作者: 颜展, 主管检验师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院检验科. bingoyz@gmail.com
 电话: 0579-87111834

收稿日期: 2016-05-17
 修回日期: 2016-06-14
 接受日期: 2016-07-19
 在线出版日期: 2016-08-18

Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD

Zhan Yan, Fei-Qun Chen

Zhan Yan, Fei-Qun Chen, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhan Yan, Laboratorian-in-Charge, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, 599 Jinshan West Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. bingoyz@gmail.com

Received: 2016-05-17
 Revised: 2016-06-14
 Accepted: 2016-07-19
 Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To detect the variations of liver function,

serum lipids, blood glucose and insulin levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) accompanied by chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: A total of 88 patients with fatty liver treated at our hospital from January 2014 to December 2015 were recruited in this study, which included 39 patients with NAFLD alone and 37 patients with NAFLD combined with CHB. Thirty-eight people who underwent a medical examination at our hospital during the same period were recruited as a control group. The levels of liver function indicators, serum lipids, blood glucose and insulin in the three groups were detected and compared.

RESULTS: The levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group, and the levels of TBIL, DBIL, ALT, AST and GGT in patients with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$). The levels of low density lipoprotein (LDL), cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group, and the levels of LDL, TC and TG in patients with NAFLD combined with CHB were higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$). The levels of

背景资料

目前对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的病理机制尚未清楚, 目前“二次打击学说”被大多数学者普遍所认可, “第一次打击”主要是胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高; “第二次打击”为反应性氧化物增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化.

同行评议者

展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■ 研究前沿

有关学者曾针对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并NAFLD患者的肝脏组织病理研究发现, 并发CHB可能是引起患者肝纤维化程度加重的因素之一, CHB合并NAFLD的患者更容易发生肝硬化, 同时肝脏脂肪变可直接影响CHB患者抗病毒治疗的效果。

fasting insulin in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference in the levels of fasting plasma glucose in the three groups ($P > 0.05$). The levels of insulin sensitivity index (ISI) were significantly lower in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB than in the control group, and in patients with NAFLD combined with CHB than in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION: If NAFLD patients are infected with hepatitis B virus, the insulin sensitivity of the patients will decrease with metabolic disorder and liver damage will be aggravated.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic viral hepatitis; Hepatitis B virus; Non-alcoholic fatty liver disease

Yan Z, Chen FQ. Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3523-3528 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3523.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3523>

摘要

目的: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的研究。

方法: 收集永康市第一人民医院2014-01/2015-12收治的NAFLD 86例, 其中NAFLD组39例, NAFLD合并HBV感染组37例; 并选择同期健康体检者38例为正常对照组。观察3组肝功能、血脂及空腹血糖、胰岛素表达水平及胰岛素抵抗指数。

结果: NAFLD组及NAFLD合并HBV感染组总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)均高于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT均高于单纯NAFLD组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); NAFLD组及NAFLD合并HBV感

染组低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)均高于正常对照组, NAFLD合并HBV感染组LDL、TC、TG均高于单纯NAFLD组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); NAFLD组及NAFLD合并HBV感染组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)均高于正常对照组, 胰岛素抵抗指数胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)低于单纯NAFLD组, 且NAFLD合并HBV感染组FPG、FINS高于单纯NAFLD组, 胰岛素抵抗指数ISI低于单纯NAFLD组($P < 0.05$)。

结论: NAFLD患者感染慢性HBV后, 胰岛素敏感性降低, 体内代谢紊乱加重, 肝脏损伤进一步加剧。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 非酒精性脂肪型肝病

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和NAFLD合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者均有不同程度的肝细胞损伤, HBV感染可引起NAFLD患者胰岛素抵抗进一步增强, 加重其代谢紊乱, 破坏其机体免疫平衡, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的与发展。

颜展, 陈飞群. 非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3523-3528 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3523.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3523>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病最常见的原因, 是一种明确排除乙醇和其他原因肝损伤的脂肪肝病, 是一组与遗传、环境以及代谢应激相互作用的临床代谢综合征, 病理特点是弥漫性大细胞性肝细胞脂肪变^[1,2]。目前NAFLD在全球范围内发病率逐年上升, 已是危害公众健康的一种主要疾病^[3]。在西方国家, NAFLD的发病率为20%-50%^[4,5]。而在中国, 不仅NAFLD患者

逐年增加, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并NAFLD成为严重影响我国居民健康的主要疾病之一^[6]。相关研究表明, 18%-27%的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者合并NAFLD^[7], HBV感染常同时存在NAFLD, 常被误诊为单纯CHB。本研究通过分析NAFLD患者及乙型肝炎合并NAFLD患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素的水平差异, 探讨慢性HBV对NAFLD的肝功能、血脂和血糖水平的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于永康市第一人民医院就诊的NAFLD患者86例和健康体检者38例, 其中, 单纯NAFLD患者39例, 男性19例, 女性20例, 年龄23-77岁, 平均年龄为49.5岁±15.02岁, 体质指数(body mass index, BMI)为26.9 kg/m²±3.97 kg/m², 中位数病程4.5年; NAFLD合并HBV感染患者37例, 男性18例, 女性19例, 年龄22-78岁, 平均年龄为48.9岁±14.86岁, BMI为26.2 kg/m²±4.34 kg/m², 中位数病程5.1年; 选择同期正常人38例为正常对照组, 男18例, 女20例, 年龄为50.92岁±14.02岁。3组年龄、性别等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。选择HBV感染患者根据乙型肝炎表面抗原阳性和/或HBV DNA阳性确定, 且NAFLD诊断符合中华医学会肝脏病学会的非酒精性脂肪肝病诊疗指南(2010年修订版)。排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病、酒精性肝炎、胆道梗阻、妊娠及肝癌、急性心脑血管意外、临床肾病、急性感染、胆道疾病、甲亢以及其他明确病因引起肝功能异常者和肾功能不全者等。所有受试者抽血前1 wk未服用过相关药物, 全部入组患者均知情同意。全自动生化分析仪(德国SIEMENS公司, 型号advia2400)、Nycocardreader II (BIO-RAD型号: D-10)、全自动化学发光免疫分析仪(德国SIEMENS公司型号: CENTAUR XP)。

1.2 方法 所有受试者清晨空腹抽取静脉血5 mL, 室温凝固, 3000 r/min 离心15 min, 收集血清, 使用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽

酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)及肾功能; 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG); 采用化学发光法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平; 通过干化学法测定血红蛋白A1c。每一步严格按照说明书进行。应用公式计算胰岛素敏感性指数(ISI) = $\ln(1/FPG \times FINS)$ 。由专业的影像医师对所有患者进行腹部B超检查。

统计学处理 采用SPSS19.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较用t检验, 采用单因素方差分析, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组肝功能的比较 NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组, TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于单纯NAFLD组, TP、ALB均低于单纯NAFLD组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组血脂比较 NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TC、TG、LDL水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), HDL均低于健康对照组, 差别有统计学意义($P < 0.05$); NAFLD合并HBV感染组TC、TG、LDL水平高于单纯NAFLD组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), HDL水平与单纯NAFLD组相比, 差异无统计学意义(表2)。

2.3 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组FPG、INS、ISI的比较 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组三组FPG比较, 差异无统计学意义; NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组FINS均高于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组FINS

■ 相关报道

慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)阳性可能会导致胰岛B细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌更多的“假性胰岛素”, 同时HBV感染导致机体免疫功能紊乱而引起自身免疫性胰岛炎, 导致胰岛素抵抗和B细胞功能障碍。

■ 创新盘点

HBV对胰岛B细胞的影响促使胰岛素抵抗增强是脂肪肝形成的机制之一, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的发展.

表 1 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组肝功能的比较

分组	n	TBIL	DBIL	TP	ALB	ALT	AST	GGT
NAFLD合并HBV感染组	37	34.97 ± 3.28 ^{ac}	12.56 ± 1.81 ^{ac}	50.84 ± 3.57 ^{ac}	20.11 ± 3.25 ^{ac}	69.91 ± 17.54 ^{ac}	59.76 ± 14.29 ^{ac}	61.24 ± 13.57 ^{ac}
单纯NAFLD组	39	22.59 ± 2.99 ^a	7.01 ± 1.23 ^a	59.89 ± 5.21 ^a	30.95 ± 4.31 ^a	30.98 ± 14.97 ^a	35.81 ± 14.96 ^a	33.24 ± 10.42 ^a
健康对照组	38	10.22 ± 2.87	2.34 ± 1.99	74.72 ± 5.12	39.89 ± 2.85	13.01 ± 12.11	15.36 ± 12.94	22.34 ± 11.35

^a*P*<0.05 vs 健康对照组; ^c*P*<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

表 2 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组血脂的比较

分组	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
NAFLD合并HBV感染组	37	5.97 ± 1.21 ^{ac}	2.87 ± 1.21 ^{ac}	2.99 ± 1.19 ^{ac}	1.01 ± 0.47 ^a
单纯NAFLD组	39	4.86 ± 1.12 ^a	1.91 ± 1.18 ^a	2.01 ± 0.92 ^a	1.22 ± 0.41 ^a
健康对照组	38	3.70 ± 1.71	1.01 ± 1.12	1.01 ± 0.93	2.39 ± 0.58

^a*P*<0.05 vs 健康对照组; ^c*P*<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇.

表 3 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组FBG、FINS、ISI的比较

分组	n	FBG(mmol/L)	FINS(μIU/L)	ISI
NAFLD合并HBV感染组	37	5.91 ± 0.98	23.35 ± 2.41 ^{ac}	-4.99 ± 0.21 ^{ac}
单纯NAFLD组	39	5.72 ± 0.87	15.91 ± 2.32 ^a	-4.38 ± 0.32 ^a
健康对照组	38	5.42 ± 0.89	8.02 ± 2.51 ^c	-3.62 ± 0.19

^a*P*<0.05 vs 健康对照组; ^c*P*<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; ISI: 胰岛素敏感指数.

高于单纯NAFLD组(*P*<0.05); NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组ISI低于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组低于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

随着社会的发展, CHB和NAFLD 成为目前最为常见的两种慢性肝脏疾病. 我国是一个肝炎大国, 存在大量CHB患者和HBV携带者. 已有研究^[8]表明, HBV与脂肪肝的发生密切相关, 近来研究^[9,10]发现, HBV感染合并NAFLD的发生率明显升高, 张晓红^[11]发现CHB合并NAFLD在国内的发病率已达15%, 增加了肝脏病变和诊断的复杂性. 目前对NAFLD的病理机制尚未清楚, 目前“二次打击学说”被大多数学者

普遍所认可, “第一次打击”主要是胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高; “第二次打击”为反应性氧化物增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化^[12].

当肝脏出现问题时, 常见的肝功能检查指标有TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT、TP、ALB. 当肝细胞损伤时, 会引起TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT的升高伴有TP和ALB不同程度的下降. 本研究结果显示, NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组,

TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于单纯NAFLD组, TP、ALB均低于单纯NAFLD组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 与王玉泽等^[6]研究结果不太一致. HBV感染合并NAFLD患者的肝细胞损伤较单纯NAFLD患者更加严重, 可能是HBV对NAFLD患者的肝细胞具有攻击作用, 加重了其肝脏损伤, 也可能是HBV与NAFLD患者自身的胰岛素抵抗或代谢紊乱相互作用, 协同加重了肝细胞的受损, 从而使得胆红素代谢出现障碍, 使得血清中总胆红素和直接胆红素浓度增高. 肝细胞若受损严重, 位于胞浆内的ALT、GGT和肝细胞线粒体内的AST也被释放入血, 引起血清ALT、AST、GGT水平显著升高, 出现患者的ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组; 肝脏是合成白蛋白、球蛋白的主要场所, 当肝细胞受损时, 肝脏合成蛋白的能力下降, 故会引起患者组TP与ALB水平低于健康对照组, 且合并HBV感染的NAFLD患者肝细胞受损更为严重, 其合成蛋白的水平较单纯NAFLD组更低($P<0.05$).

NAFLD发病机制与肝脏代谢障碍密切相关, 他被认为是代谢综合征的一种肝脏表现, 与胰岛素抵抗有关. NAFLD不仅仅应该看做是一种肝脏特异性疾病, 并且他还是全身性疾病的一种早期表现, NAFLD发病常被认为与心血管疾病、慢性肾脏病、2型糖尿病、肥胖和血脂紊乱有关^[1]. NAFLD能够使血脂代谢产生紊乱, 使得两组NAFLD患者的血脂TC、TG、LDL水平均显著高于健康对照组($P<0.05$), 而被认为是“血管清道夫”的冠心病保护因子的HDL则低于健康对照组($P<0.05$); 而HBV感染机体时, 会使得HBV在肝细胞内复制, 并对肝细胞及身体其他器官组织和免疫系统产生攻击, 使得正常生理功能紊乱, 从而使得血脂代谢紊乱增加, 胰岛素抵抗进一步增加^[13], 继而出现NAFLD合并HBV感染组TC、TG、LDL、FINS水平高于单纯NAFLD组.

ISI水平是描述胰岛素抵抗程度的指标, ISI水平越低, 单位胰岛素降血糖的效应越差, 分解糖类的程度越低^[14]. 本研究结果显示, 3组患者FPG浓度比较差异无统计学意义, 而单纯NAFLD组与NAFLD合并HBV感染组FINS均明显高于正常对照组, ISI明显低于正常对

照组, 提示在FPG水平相似的情况下, NAFLD患者会分泌更多的胰岛素, 而这些胰岛素却不能有效降低血糖, 说明患者体内存在胰岛素抵抗, 从而促进脂肪堆积, 导致脂肪肝的产生. NAFLD合并HBV感染患者的ISI浓度比NAFLD未合并组降低更明显, 说明HBV感染会导致NAFLD患者胰岛素抵抗进一步加重. 有研究^[15]显示, HBV阳性可能会导致胰岛B细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌更多的“假性胰岛素”, 同时HBV感染导致机体免疫功能紊乱而引起自身免疫性胰岛炎, 从而诱发产生的两种针对胰岛细胞及其细胞成分的自身免疫抗体即谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛细胞抗体, 使B细胞功能受损, B细胞胰岛素信号转导障碍, 胰岛素分泌相对减少, 导致葡萄糖产生增多、利用下降, 同时脂解作用增强, 最终使血糖和血游离脂肪酸轻度升高, 升高的血糖和FFA又会反馈作用于B细胞和外周其他靶组织, 导致更强的胰岛素抵抗和B细胞功能障碍, 形成恶性循环. 由此可见, HBV对胰岛B细胞的影响促使胰岛素抵抗增强是脂肪肝形成的机制之一. 有关学者曾针对CHB合并NAFLD患者的肝脏组织病理研究^[16]发现, 并发CHB可能是引起患者肝纤维化程度加重的因素之一. 方红龙等^[17]研究发现, CHB合并NAFLD的患者更容易发生肝硬化, 同时肝脏脂肪变可直接影响CHB患者抗病毒治疗的效果^[18].

总之, NAFLD和NAFLD合并HBV感染患者均有不同程度的肝细胞损伤, HBV感染可引起NAFLD患者胰岛素抵抗进一步增强, 加重其代谢紊乱, 破坏其机体免疫平衡, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的与发展.

应用要点

HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的发展. 因此需要重视NAFLD合并HBV患者的早期抗病毒治疗.

参考文献

- 1 Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4079-4090 [PMID: 27122660 DOI: 10.3748/wjg.v22.i16.4079]
- 2 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- 3 Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv*

■同行评价

临床资料相对较全, NAFLD合并乙型肝炎患者在胰岛素抵抗方面的研究还较少。

- 4 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- 5 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690 [PMID: 24042449 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.171]
- 6 王玉泽, 张海丛, 张冬, 戴二黑, 杨莉. 乙型肝炎病毒对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血清中成纤维细胞生长因子21的影响. *解放军医药杂志* 2016; 28: 62-65
- 7 Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, Theocharis GJ, Labropoulou-Karatza C. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 233-237 [PMID: 16462535]
- 8 江宇泳, 叶永安, 刘遥. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝的临床特征. *中国临床医生杂志* 2015; 43: 32-35
- 9 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761 [PMID: 16968800 DOI: 10.1210/jc.2006-0587]
- 10 包政权, 张侠, 李丁有. 非酒精性脂肪性肝病的综合治疗分析. *中国全科医学* 2011; 14: 2242-2245
- 11 张晓红. 肝功与血脂血清学指标水平检验在脂肪肝诊断中的应用分析. *中外医学研究* 2015; 13: 56-58
- 12 Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197-209 [PMID: 15925010 DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.003]
- 13 马晓洁, 应丽美, 陈颖基, 朱葛丽, 王磊, 施军平. 外周血中性粒细胞计数在鉴别慢性乙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病肝损伤中的应用价值. *中华实验和临床病毒学杂志* 2015; 29: 136-138
- 14 李建梅, 王伟. 胰岛素抵抗对肝源性糖尿病发病的影响. *疑难病杂志* 2013; 12: 61-62
- 15 段力园, 刘晨曦, 赵静, 宋光耀. 胰岛素抵抗状态下脂代谢和炎症反应相互关系研究进展. *解放军医药杂志* 2014; 27: 101-106
- 16 李知玉, 何清, 敖飞健, 唐奇远, 黄珊, 唐蔚, 张斌, 梁艳华. 79例ALT正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2011; 5: 465-469
- 17 方红龙, 吴金明, 张雪琴, 江宏峰, 刘扬, 吴利敏, 金颖. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙肝患者肝脏炎症及纤维化程度的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 121-123
- 18 张忠东, 刘惠敏, 施军平, 娄国强. 脂肪肝与慢性乙型肝炎关系临床分析. *中国医刊* 2009; 44: 41-42

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响

宋健, 李静, 郑惠

宋健, 中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中宁县 755100

李静, 郑惠, 中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中宁县 755100

宋健, 副主任护师, 主要从事消毒供应、医院感染方面工作.

作者贡献分布: 研究过程、试剂提供和数据分析由宋健与李静完成; 本论文写作由宋健完成.

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 中宁县人民医院消毒供应中心.
songjian88123@sina.com
电话: 0953-5021456

收稿日期: 2016-06-28
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-18

Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases

Jian Song, Jing Li, Hui Zheng

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jing Li, Hui Zheng, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Deputy Chief Nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Xiancheng South Street, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. songjian88123@sina.com

Received: 2016-06-28
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To explore the clinical effect of quality control circle activity in the prevention of hospital infection in patients with gastrointestinal diseases, in order to provide a reference for the prevention of hospital infection in patients with gastrointestinal diseases.

METHODS: One thousand patients treated at Zhongning County People's Hospital from January 2013 to December 2015 were randomized into either a control group or a study group. The control group received conventional nursing care, and the study group received new type nursing care through quality care circle activity. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The nosocomial infection rate was significantly lower in the study group than in the control group (1.4% vs 3.6%, $P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the study group than in the control group (96.0% vs 72.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Implementation of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases can prevent the occurrence of hospital infections and improve patient satisfaction.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroenterology; Quality control circle; Hospital infection

Song J, Li J, Zheng H. Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3529-3532

背景资料

消化内科中疾病类型相对比较多, 患者的消化系统常常受到严重的影响, 导致其营养摄入不足, 使得机体的免疫力大大降低, 很容易并发其他疾病, 最终出现医院感染的情况. 因此, 加强消化内科患者的护理与干预在预防感染方面有重要的作用.

同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 王庆华, 副教授, 山东省滨州医学院护理学院

■ 研发前沿

医院感染问题一直以来是临床工作中关注的重点, 加强对消化内科患者的护理管理干预和提高临床护理工作质量有着重要的作用, 品管圈活动在整体护理管理工作中发挥着重要的优越性。

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3529>

摘要

目的: 探讨品管圈活动在预防消化内科患者医院感染的临床效果, 为预防消化内科患者医院感染提供参考依据。

方法: 收集2013-01/2015-12宁夏中宁县人民医院消化内科住院的1000例患者为研究对象, 依据随机对照表法分为研究组与对照组, 对照组常规方法护理, 研究组在常规护理方法实施品管圈活动, 对两组实施效果观察。

结果: 研究组患者发生医院感染率低于对照组(1.4% vs 3.6%), 组间数据差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组患者临床护理满意度高于对照组(96.0% vs 72.0%), 组间数据差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 消化内科住院患者实施品管圈活动可以预防医院感染, 并提高患者临床护理满意度, 值得临床中应用推广。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化内科; 品管圈; 医院感染

核心提示: 品管圈活动的实施可以充分的发挥护理工作的主观能动性, 使其能够充分发挥护理优势, 极大的降低患者医院感染的情况。同时, 对提高患者临床护理满意度也有显著的优越性。

宋健, 李静, 郑惠. 新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3529-3532 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3529.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3529>

■ 相关报道

临床中对于医院感染的问题已经有较多的报道, 认为影响医院感染的因素也相对比较多, 而护理管理工作在医院控制感染中起到关键性的作用。此次研究也重点对消化内科患者患者的护理管理工作进行分析, 运用品管圈活动进行分析, 旨在降低医院感染。

0 引言

消化内科是医院中重要科室之一, 经常会有不同类型的疾病发生, 主要表现为胃炎、胃癌和直肠癌以及肝硬化与十二指肠溃疡等疾病, 严重的对患者消化系统造成影响, 使得患者营养吸收能力大大降低, 最终导致其他疾病的发生。临床中加强消化内科住院患者的针对性护理, 可以更好的促进其消化系统的恢复, 并提高机

体的免疫力, 从而促进消化系统功能恢复^[1]。品管圈活动是临床中一种新型的管理方法, 主要是小组成员组成团体, 集思广益, 并且按照一定的程序进行解决问题, 从而提高临床工作质量^[2,3]。因此, 本次研究重点探讨品管圈活动在消化内科患者中的应用, 并分析其预防医院感染的作用, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集医院2013-01/2015-12间1000例消化内科住院患者作为研究对象, 且患者均知情同意, 医院伦理委员会审核批准。将其按照随机数字表法进行分为研究与对照两组, 各500例。性别、年龄和消化内科疾病类型方面的临床资料两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

1.2 方法 两组患者均常规护理方法处理, 包括治疗前准备、心理护理和饮食护理, 均进行消化内科住院患者的常规处理。研究组患者在常规护理基础上实施品管圈活动, 具体的方法如下。

1.2.1 建立品管圈活动小组: 选取消化内科的医师和护士长以及责任护士进行建立品管圈活动小组, 护士长担任组长, 责任护士担任组员。然后, 运用品管圈的管理工作, 制定“降低医院感染”作为此次的目标, 然后依据目标进行制定计划表^[4]。

1.2.2 现状调查与因素分析: 临床中依据医院消化道感染的临床资料进行分析, 巧妙的运用关联图综合分析, 总结出影响医院感染的因素。具体的因素体现在以下几个方面^[5]: (1)护理人员自身的卫生保护意识不强, 且缺乏对消化内科相关疾病的认识; (2)护理人员未对住院患者进行系统地健康宣教, 且未有对患者进行针对性的护理干预措施; (3)患者长期的服用抗生素药物; (4)患者对消化内科疾病的了解并不充足。品管圈活动小组应召开讨论会, 运用头脑风暴方法进行绘制鱼骨头进行分析, 并依据其进行制定具体的干预措施。

1.2.3 具体的干预措施: 临床中依据相关因素进行制定针对性的干预措施, 具体的如下^[6]: (1)加强知识的培训。临床中应加强护理人员对医院感染相关知识的学习与培训, 并组织护理人员进行深刻的学习消毒隔离的相关知识, 提高其自身的防护措施, 认真的落实好工作中的消毒隔离。同时, 加强患者对消化内科相关疾病

表 1 研究与对照两组患者临床资料对比

临床资料	研究组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别(男/女)	18/182	322/178	0.238	>0.05
年龄(岁)	51.4±4.7	50.8±5.1	0.317	>0.05
疾病类型			0.195	>0.05
消化系肿瘤	134	131		
肝硬化	118	120		
胃炎	88	85		
胰腺炎	84	83		
消化道出血	76	81		

■创新亮点

本次研究有效地运用品管圈活动对消化内科患者进行护理管理,巧妙的发挥护理人员工作的积极性,提高护理人员临床工作的满意度。同时,品管圈活动的实施并进一步降低医院感染。

表 2 研究与对照两组患者临床护理满意度对比 (n = 500)

分组	非常满意	较满意	满意	不满意	满意度(%)
研究组	263	150	67	20	480(96.0)
对照组	180	120	60	140	360(72.0)
χ^2 值					7.216
P值					<0.05

知识的学习,且整个学习应具有针对性;(2)加强健康宣教。临床护理人员应依据患者的身体状况和文化程度对患者进行健康知识的宣教,充分的运用护理学知识对患者进行全面的健康指导,使其充分的对疾病有深入的了解,更好的配合治疗;(3)合理临床用药指导。护理人员加强患者临床用药的指导,且准确的进行选择抗生素,避免临床中乱用。同时,加强临床用药的监督,及时的依据患者治疗情况进行选择抗生素,避免药物耐性的发生。

1.2.4 评价指标: (1)医院感染发生率;(2)临床护理满意度(依据医院临床护理满意度调查量表进行评估,分值为0-100分^[7]。非常满意:评分在90分以上;较满意:评分在80-89分,满意:评分在60-79分之间;不满意:评分不足60分。临床护理满意度为非常满意、较满意和满意的比例之和);

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理,计量数据以mean±SD表示,t检验,计数资料(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者医院感染发生率对比 研究组患者发生医院感染率1.4%(7/500),对照组患者发生医院感染率3.6%(18/500),研究组明显低于对照组,组间数据差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者临床护理满意度对比 研究组患者临床护理满意度96.0%,对照组72.0%,研究组明显高于对照组,组间数据差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

医院感染是临床中常见的疾病,对患者的康复具有重要的影响,甚至会导致医疗资源浪费,也是临床中关注的重点。医院感染的发生与多种因素有关,加强对住院患者的针对性护理可以有效预防医院感染^[8]。消化内科是临床中重要科室之一,且患者疾病种类相对比较多,加之各种因素的影响,使得消化内科患者医院感染的几率增加,严重的影响患者的身体康复与生活质量^[9,10]。因此,加强消化内科患者护理管理具有重要的作用。

品管圈活动是临床中一种新型的品管形式,主要是应用在提高临床工作质量与效率方面,应用价值高^[11]。通过此次的临床研究分析,临床中对于消化内科患者实施品管圈活动可以降低医院感染,并进一步提高患者临床护理满意度。品管圈活动的实施与传统的管理模式并不相同,主要是共同的进行发现问题和解决问题,从而极大地提高了护理人员的主观能动性,最终使得护理人员个人价值得到极大的提升,进一步强化其团队合作能力^[12,13]。同时,品

■应用要点

本次研究重点对医护人员加强品管圈活动的实施,并显著的降低住院患者医院感染的情况发生。同时,品管圈活动的实施还可以极大地提高护理人员护理工作的满意度,是一种比较有效的临床护理管理方法,应用价值比较高。

■名词解释

品管圈: 由相同、相近或互补之工作场所的人们自动自发组成数人一圈的小圈团体, 全体合作、集思广益, 按照一定的活动程序来解决工作现场、管理、文化等方面所发生的问题及课题, 是一种比较活泼的品管形式。

管圈活动的实施可以充分的让护理人员进行参与其中, 更准确的进行了解患者住院过程中存在的问题, 并有效地运用护理学方法对患者进行施护, 极大的避免医院感染的情况发生^[14]。临床数据也显示, 研究组患者医院感染率1.4%, 显著低于对照组的3.6%。这一说明进一步说明, 品管圈活动在降低医院感染方面的优越性。另外, 临床数据还显示, 研究组患者临床护理满意度达到了96.0%, 对照组72.0%, 差异有统计学意义。由此说明, 品管圈活动的实施可以进一步提高患者临床护理满意度。其中, 品管圈活动实施, 可以更好的激发护理人员进行发散思维, 发掘问题和改善问题, 使得临床护理工作更加科学化和规范化, 护理人员能够愉快的进行对患者进行施护。同时, 护理人员的思想品质也得到极大的提升, 达到相互理解和相互帮助, 提高团队的凝聚力, 可以为患者提供更优质的护理, 从而极大地提高了患者临床护理满意度。临床相关研究也显示, 品管圈活动的实施可以充分的调动护理人员的工作积极性, 为患者提供针对性的护理服务, 从而提高其临床护理工作的满意度^[15]。

总之, 消化内科住院患者实施品管圈活动可以预防医院感染, 并提高患者临床护理满意度, 值得临床中应用。

■同行评价

本文研究重点探讨品管圈活动在消化内科患者中的应用, 并分析其预防医院感染的作用。

4 参考文献

- 1 刘庆兰, 郑文龙. 品管圈活动在手术室院内感染控制

- 中的应用. 中华现代护理杂志 2014; 20: 2404-2407
- 2 肖许蓉, 钱桂春. 品管圈在降低儿科医院感染中的应用及伦理学探讨. 中国医学伦理学 2014; 27: 206-208
- 3 黄华, 龙兰兰. 品管圈活动在降低感染科陪护率中的应用. 中国护理管理 2013; 13: 75-77
- 4 陈玉红, 周培萱, 庄小琴, 张小如, 林玉勤. 品管圈对手术室医院感染的预防控制效果研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 5005-5007
- 5 石秀菊, 陈德花, 马芳芳, 步利, 帅媛媛. 品管圈对预防消化内科患者医院感染的效果评价. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 2393-2395
- 6 孙春燕. 应用品管圈活动对提升医院感染管理工作质量的探讨. 中国消毒学杂志 2015; 32: 1207-1208, 1212
- 7 孙琳. 品管圈活动在降低ICU医院感染发生率中的效果分析. 吉林医学 2015; 36: 1239-1239
- 8 李欣影, 钟慧婷, 严彩丽. 品管圈在落实ICU多药耐药菌感染隔离措施中的应用. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3341-3343
- 9 韩建敏, 王桂荣, 刘秀英, 王启梅, 蔡璐. 品管圈对降低经外周置入中心静脉导管置管患者感染的效果研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 218-220
- 10 万艳春, 曹静, 刘影, 肖瑾, 韩菊红, 王君华. 品管圈在医院感染管理中的应用. 中华医学教育探索杂志 2015; 14: 99-103
- 11 朱光竹, 曾令俞. 品管圈活动对于降低中心静脉导管相关性感染发生率的价值探讨. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 24-25
- 12 祁兆萍. 品质管理圈在ICU医院感染管理中的应用. 中国消毒学杂志 2015; 32: 511-512
- 13 李月婵, 陶红梅, 钟劲, 黄丽娟. 品管圈活动对优化病房环境降低术后感染率的效果分析. 中国实用护理杂志 2014; 30: 235-236
- 14 Tuong B, Gardiner I. Development of a novel breast MRI phantom for quality control. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W511-W515 [PMID: 23971483 DOI: 10.2214/AJR.12.9571]
- 15 Zhang H, Wang L, Cai Y, Ye R, Lin J, Jiang D. Application of a Quality Control Circle to Reduce the Wait Times between Continuous Surgeries. *Eye Sci* 2015; 30: 60-62 [PMID: 26902062]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利



幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英

张英福, 赵振峰, 齐红兵, 保定市第一中心医院内镜室
河北省保定市 071000

李志红, 郭淑芹, 朱春英, 保定市第一中心医院内分泌二科
河北省保定市 071000

张英福, 住院医师, 主要从事消化系统疾病内镜诊治的研究。

作者贡献分布: 张英福与朱春英共同负责数据分析与论文写作; 赵振峰与齐红兵参与试剂的提供; 李志红与郭淑芹参与研究过程。

通讯作者: 朱春英, 主治医师, 071000, 河北省保定市市长城北大街320号, 保定市第一中心医院内分泌二科。
330285349@qq.com
电话: 0312-3389127

收稿日期: 2016-06-06
修回日期: 2016-07-14
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver

Ying-Fu Zhang, Zhen-Feng Zhao, Zhi-Hong Li, Hong-Bing Qi, Shu-Qin Guo, Chun-Ying Zhu

Ying-Fu Zhang, Zhen-Feng Zhao, Hong-Bing Qi, Department of Digestive Endoscopy, the First Central Hospital of Baoding City, Baoding 071000, Hebei Province, China

Zhi-Hong Li, Shu-Qin Guo, Chun-Ying Zhu, Department of Endocrinology, the First Central Hospital of Baoding City, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Chun-Ying Zhu, Attending Physician, Department of Endocrinology, the First Central Hospital of Baoding City, 320 Chengbei Street, Baoding 071000, Hebei Province, China. 330285349@qq.com

Received: 2016-06-06
Revised: 2016-07-14

Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and diabetic fatty liver.

METHODS: One hundred and thirty-one patients with type 2 diabetes who underwent gastric mucosa biopsy staining to determine *H. pylori* infection were divided into an *H. pylori* positive group ($n = 62$) and an *H. pylori* negative group ($n = 69$). All patients underwent abdominal color Doppler examination. Blood lipids, serum c-peptide, fasting glucose, serum insulin, homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMR-IR), and body mass index (BMI) were also measured.

RESULTS: In the *H. pylori* positive group, the detection rate of diabetic fatty liver was 71.0% (44/62), which was significantly higher than that in the *H. pylori* negative group [50.7% (35/69); $P < 0.05$]. In the *H. pylori* positive group, triglycerides and HOMR-IR were significantly higher, but serum c-peptide was significantly lower than those in the *H. pylori* negative group ($P < 0.05$). Cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and BMI had no significant differences between the two groups.

CONCLUSION: In patients with diabetic fatty liver, *H. pylori* infection rate is higher. *H. pylori* infection aggravates sugar-lipid metabolic disorder and increases insulin resistance and fatty liver in diabetics. Anti-*H.*

背景资料

糖尿病性脂肪肝的发生与糖尿病患者的高脂血症、高血糖、高胰岛素血症、肥胖等密切相关, 国内外研究发现在非酒精性脂肪肝的糖代谢异常患者更容易合并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染。

同行评议者

邱卓生, 主任医师, 天津市第三中心医院内分泌科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

■ 研发前沿

糖尿病性脂肪肝易合并 *H. pylori* 感染, *H. pylori* 感染与胰岛素抵抗有关, 影响糖尿病或脂肪肝的糖脂代谢, 有研究提示根除 *H. pylori* 感染可减轻胰岛素抵抗, 或许根治 *H. pylori* 在一定程度上可以缓解糖尿病代谢异常, 改善脂肪肝程度。

pylori treatment may alleviate or reduce the occurrence and development of diabetic fatty liver.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; Infection; Fatty liver disease

Zhang YF, Zhao ZF, Li ZH, Qi HB, Guo SQ, Zhu CY. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(23): 3533-3536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3533.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3533>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与糖尿病性脂肪肝的关系, 为临床诊治提供依据。

方法: 131例2型糖尿病患者行胃黏膜组织切片染色确定 *H. pylori* 感染, 分为 *H. pylori* 阳性组62例, *H. pylori* 阴性组69例, 行腹部彩超检查和血脂、血清C肽、空腹血糖、空腹胰岛素, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR)及体质量指数(body mass index, BMI)。

结果: *H. pylori* 阳性组的糖尿病性脂肪肝发生率71.0%(44/62), *H. pylori* 阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%(35/69), 差异有统计学意义($P<0.05$); *H. pylori* 阳性组甘油三酯、HOMR-IR均明显高于 *H. pylori* 阴性组, 血清C肽低于 *H. pylori* 阴性组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而胆固醇及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、BMI在两组间均无统计学差异($P>0.05$)。

结论: 糖尿病性脂肪肝患者中 *H. pylori* 感染率高, 高 *H. pylori* 感染加重糖尿病性糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 加重脂肪肝进展, 或许积极抗 *H. pylori* 治疗, 有利于缓解或减少糖尿病性脂肪肝的发生、发展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 幽门螺杆菌; 感染; 脂肪肝

核心提示: 糖尿病性脂肪肝患者中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高, 高 *H. pylori* 感染加重糖尿病性糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 加重脂肪肝进展。2型糖尿病合并脂肪肝患者, 勿忘检测 *H. pylori*。

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(23): 3533-3536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3533.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i23.3533>

0 引言

近年来幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病的关系日益受到重视。糖尿病性脂肪肝是指糖尿病患者体内由于胰岛素分泌不足或相对缺乏而引发肝脏的脂代谢紊乱, 不包括肝脏自身病变引起肝脏对糖的利用减少或释放增加引发的脂肪肝。为了明确 *H. pylori* 感染与糖尿病性脂肪肝的关系, 笔者进行如下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选择保定市第一中心医院2013-01/2015-12住院的存在慢性上腹部不适症状的2型糖尿病患者131例, 男性68例, 女性63例, 平均年龄57.01岁 \pm 9.75岁, 糖化血红蛋白8.38% \pm 1.96%, *H. pylori* 阳性组62例, *H. pylori* 阴性组69例。排除药物性肝损伤、酒精性脂肪肝及其他肝脏疾病、排除继发性糖尿病及严重心脑血管疾病、严重肾脏疾病等患者。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori* 检测: 将131例2型糖尿病患者通过胃镜取胃黏膜病变组织, 行胃黏膜组织切片染色检测有无 *H. pylori* 感染, 分为 *H. pylori* 阳性组与 *H. pylori* 阴性组。

1.2.2 脂肪肝检测: 应用彩色多普勒依据中华医学会脂肪肝诊断标准诊断^[1]。

1.2.3 相关指标检测: 应用生化自动分析仪检测甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖、空腹胰岛素, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR) = (空腹血糖 \times 空腹胰岛素)/22.5。依据身

■ 相关报道

国内外对糖尿病性脂肪肝合并 *H. pylori* 的感染相对较少, 但也有部分文献提出 *H. pylori* 影响糖尿病或脂肪肝的糖脂代谢, 具体内容可参阅本文参考文献。

表 1 两组代谢指标的比较

指标	<i>H. pylori</i> 阳性组	<i>H. pylori</i> 阴性组	<i>P</i> 值
甘油三酯(mmol/L)	2.42 ± 2.21	2.08 ± 1.50	0.000
胆固醇(mmol/L)	5.59 ± 1.87	5.69 ± 1.63	0.827
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.92 ± 0.87	3.02 ± 1.03	0.139
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.13 ± 0.26	1.11 ± 0.21	0.548
血清C肽(μg/mL)	2.95 ± 1.16	3.05 ± 1.58	0.004
HOMR-IR	80.63 ± 79.57	19.43 ± 20.43	0.000
BMI(kg/m ²)	26.76 ± 3.47	25.87 ± 3.34	0.153

H. pylori: 幽门螺杆菌; HOMR-IR: 胰岛素抵抗指数; BMI: 体质指数。

高、体质指数计算体质指数(body mass index, BMI) = 体质(kg)/身高(m²)。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脂肪肝发生率比较 2型糖尿病患者中共有79例患有脂肪肝, 总患病率为60.3%(79/131)。其中*H. pylori*阳性组糖尿病性脂肪肝发生率71.0%(44/62), *H. pylori*阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%(35/69), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组代谢指标的比较 *H. pylori*阳性组甘油三酯、HOMR-IR均明显高于*H. pylori*阴性组($P < 0.01$), 血清C肽低于*H. pylori*阴性组($P < 0.01$), 而胆固醇及LDL、HDL、BMI在两组间均未见明显差异(表1)。

3 讨论

脂肪肝在糖尿病患者中较为普遍, 国外^[2]调查了939例2型糖尿病患者脂肪肝发生率达56.9%, 非酒精性脂肪肝达42.6%, 国内2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝比例在21%-78%。在王成建等^[3]研究中发现在非酒精性脂肪肝患者中糖耐量异常者更加容易合并*H. pylori*, 且肝功能损伤也更加明显。本研究发现, 糖尿病性脂肪肝发病率60.3%, 糖尿病性脂肪肝的发生与糖尿病患者的高脂血症、高血糖、高胰岛素血症、肥胖等密切相关, 但具体发病机制尚未完全明了。

在Zhou等^[4]研究中显示糖尿病患者*H.*

*pylori*感染率是非糖尿病患者的1.3倍。*H. pylori*感染可导致慢性炎症, 促进糖基化终末产物形成, 从而产生细胞因子和血管活性物质(如白介素、肿瘤坏死因子、白三烯等), 增加肿瘤坏死因子的激活和释放, 提高白细胞介素水平, 导致脂代谢紊乱, 脂代谢紊乱又进一步加重胰岛素抵抗, 因此有学者认为*H. pylori*感染可能是引起脂肪肝发生的危险因素之一^[5]。国外有研究发现*H. pylori*感染与脂肪肝相关, Polyzos等^[6]研究发现与对照组相比, 非酒精性脂肪性肝患者*H. pylori*感染率更高, 并且张炜等^[7]发现非酒精性脂肪性肝患者糖代谢异常的发生率高达53.4%。本研究发现在2型糖尿病*H. pylori*阳性组中脂肪肝发病率较高约为71.0%, 而*H. pylori*阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%, 提示*H. pylori*感染可促进或加重糖尿病脂肪肝的发生与发展。

我们发现在2型糖尿病*H. pylori*阳性组中甘油三酯、HOMR-IR均明显高于*H. pylori*阴性组, 血清C肽低于*H. pylori*阴性组, 但是在两组间未发现胆固醇及LDL、HDL、BMI之间统计学差异, 提示*H. pylori*感染影响甘油三酯代谢并加重胰岛素抵抗, 而二者又是糖尿病和脂肪肝发病的共同基础。大量资料表明糖尿病患者血脂谱明显高于非糖尿病者, 在本组资料中*H. pylori*感染后仅见甘油三酯高于无*H. pylori*感染者, 可能与脂肪肝中主要是甘油三酯为主储存在肝细胞内长期大量蓄积有关。该两组中BMI未发现统计学差异, 有资料表明在BMI并不高者, 腹围增高是脂肪肝的独立危险性预测因素, 由此可见腹型肥胖更易出现脂肪肝。一般认为HOMR-IR >2.69 时存在胰岛素抵抗, 该研究中无论有无*H. pylori*感染, 胰岛素抵

■创新盘点

糖尿病性脂肪肝患者中*H. pylori*感染率高, *H. pylori*阳性组甘油三酯、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR)均明显高于*H. pylori*阴性组, 血清C肽低于*H. pylori*阴性组, 差异均有统计学意义, 而胆固醇及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、体质指数(body mass index, BMI)在两组间均无统计学差异。

■应用要点

该文章可见到*H. pylori*对糖尿病性脂肪肝糖脂代谢的影响, 但是并未观察抗*H. pylori*治疗后糖脂代谢的改善情况, 希望在将来的试验中进一步观察*H. pylori*治疗后对糖尿病或/合并脂肪肝代谢情况, 以及抗*H. pylori*治疗后对糖尿病或/合并脂肪肝患者缓解情况, 以便在将来能知道临床治疗, 改善糖尿病或脂肪肝患者的预后。

■名词解释

糖尿病性脂肪肝: 是指糖尿病患者体内由于胰岛素分泌不足或相对缺乏而引发肝脏的脂代谢紊乱, 不包括肝脏自身病变引起肝脏对糖的利用减少或释放增加引发的脂肪肝。

抗指数均较高, *H. pylori*阳性组中升高更明显, 然而血清C肽水平较*H. pylori*阴性组低, 说明*H. pylori*阳性的糖尿病患者胰岛功能更差、胰岛素抵抗更明显, 其可能是*H. pylori*阳性的糖尿病患者易合并脂肪肝的原因之一。

胰岛素抵抗时, 肝内生成的甘油三酯增多, 而甘油三酯转化及转运减少, 使甘油三酯在肝脏内沉积形成肝脏脂肪变性。脂肪在肝内沉积后可以减少肝脏对胰岛素的清除率, 同时促进胰岛细胞分泌胰岛素, 从而加重胰岛素抵抗, 形成恶性循环, 同时也是导致糖脂等代谢紊乱的基础。而糖尿病患者感染*H. pylori*, 加重了胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱, 据文献报道, *H. pylori*感染与胰岛素抵抗有关, 根除*H. pylori*感染可减轻胰岛素抵抗^[8], 或许根治*H. pylori*在一定程度上可以缓解糖尿病代谢异常, 改善脂肪肝程度, 目前对于治疗脂肪肝仍无特定治疗方案, 认为控制饮食和增加运动是治疗脂肪肝的基础措施^[9], 包括通过专业的健康教育宣教来纠正不良生活方式, 合理控制体质量, Musso等^[10]发现BMI下降3%-5%以上可以减轻脂肪肝, BMI下降10%能有效改善肝脏炎症及坏死程度, 但是临床有过半数患者无法达到这个减肥目标, 药物治疗则是其中非常重要的辅助手段, 考虑糖尿病患者存在糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 治疗可给予胰岛素增敏剂、调脂药、减肥药、保肝抗炎药等。

总之, 合并*H. pylori*感染的2型糖尿病患者脂肪肝发病率更高, 在积极预防和治疗脂肪肝的同时, 勿忘检测*H. pylori*, 及时有效根治*H. pylori*, 或许可以指导糖尿病性脂肪肝的预防、控制及优化治疗。

■同行评价

本研究提出*H. pylori*感染与糖尿病患者代谢表型之间的存在相关性, 提示*H. pylori*感染可能影响胃肠道相关因子分泌, 从而影响糖脂代谢调控, 思路较新颖。

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). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166
- 2 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]
- 3 王成建, 田安国, 张伟. 非酒精性脂肪性肝糖代谢异常与幽门螺杆菌感染关系研究. 现代养生 2015; (5): 78-79
- 4 Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabetes.2012.11.012]
- 5 彭虹, 叶有强, 陶红梅, 袁君君, 赖人旭. 幽门螺杆菌感染与脂肪肝关系的探讨. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4409-4410
- 6 Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126 [PMID: 22841522 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007]
- 7 张伟, 范钰, 朱丽群, 程兆明. 非酒精性脂肪肝患者糖代谢异常与超敏C反应蛋白的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 319-321
- 8 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88 [PMID: 21435084 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x]
- 9 Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med* 2011; 9: 70 [PMID: 21645344 DOI: 10.1186/1741-7015-9-70]
- 10 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104 [PMID: 20578268 DOI: 10.1002/hep.23623]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



程斌 教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

符兆英 教授
延安大学分子生物学和免疫学研究所

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

康春博 副主任医师
航天中心医院

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

李子禹 教授
北京大学肿瘤医院肿瘤外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

刘旭东 副主任医师
广西中医学院附属瑞康医院肝病科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

志谢

曲春枫 教授
中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学
国家重点实验室

沈志勇 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

隋红 副教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

涂相林 主任医师
中山大学附属第一医院

王富春 教授
长春中医药大学

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化
外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 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; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-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, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

