

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 9 月 28 日 第 24 卷 第 27 期 (Volume 24 Number 27)



27/2016

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
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师

马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庾必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授

王江滨教授

王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
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
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
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
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
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
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师

范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
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
康春博主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
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
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮研究员
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
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
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
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
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
朱世凯副教授
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
郭国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副教授
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
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
袁云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

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

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
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师

侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
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
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员

郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
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
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授

诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
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
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

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

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

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林浩副教授
刘芳芳副教授

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

消化护理学

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

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

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

述评

- 3841 手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望

刘逸

- 3846 关注肝硬化性心肌病

李云静, 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

- 3853 肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农

- 3860 非酒精性脂肪性肝病研究进展

张莉, 张福奎

- 3870 蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初

基础研究

- 3877 骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响

盛满磊, 袁睿, 刘子梦

文献综述

- 3884 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞

- 3891 MicroRNA-155在肝脏中的作用

扈星, 李昌平

3899 CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展

罗伟, 谭盛葵

研究快报

3905 基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲

临床经验

3910 改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lg₁型胃静脉曲张临床观察

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田

3915 重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛

3920 老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙

3925 双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响

金娅, 应露, 施丽

病例报告

3930 原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影

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

- 3852 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3869 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3876 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3883 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3890 《世界华人消化杂志》栏目设置
3904 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3919 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈主初, 教授, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室. 主要从事肿瘤与蛋白质组学的相关研究. 先后兼任中华医学会理事, 湖南省医学会副会长、常务理事, 全国肿瘤学分会委员, 湖南省肿瘤专业委员会主任. 担任多家国际、国内杂志的编委及审稿人; 主编临床医学七年制和八年制规划教材《病理生理学》、《肿瘤蛋白质组学》和《疾病蛋白质组学》、《实验动物学》; 承担国家“973”、“863”、自然科学基金、霍英东科研基金、CMB和湖南省科技重点项目等20余项, 获得国家科技进步二等奖、教育部、卫生部科技进步奖及湖南省科技进步奖等共10多项, 发表科研论文300余篇, 其中SCI收录论文100余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 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 2016-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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/wjcd/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 27 September 28, 2016

EDITORIAL

3841 Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors

Liu Y

3846 Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research

Li YJ, Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB

3853 Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma

Zeng QS, Xie BH, Xie YK, Wang XN

3860 Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang L, Zhang FK

3870 Advances in proteomic study of colorectal cancer

Huang HC, Yan L, Shao MY, Chen ZC

BASIC RESEARCH

3877 Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer

cells SGC7901 *in vivo*

Sheng XL, Yuan R, Liu ZM

REVIEW

3884 Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer

Dong MJ, Jiang KQ, He SQ, Jin JF

3891 Role of microRNA-155 in the liver

Hu X, Li CP

3899 Correlation between CBX8 protein and tumors

Luo W, Tan SK

RAPID COMMUNICATION

3905 Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Zheng LY, Wang SX, Zhao XL

CLINICAL PRACTICE

3910 Clinical effects of a modified sandwich method for Lg_f type gastric varices

Lin H, Xu Y, Tian F, Chen QF, Chen XT

3915 Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis

Li Y, Guo J, Chen XC, Fang W, Miao CF, Ma YT

3920 Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management

Chen SQ, He X, Lv SW, Lei Y, Liu LX

3925 Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions

Jin Y, Ying L, Shi L

CASE REPORT

3930 Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report

Tang GH, Fu CL, Shan JP, Jiang DB, Zhu JQ, Zheng YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 27 September 28, 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*, Zhu-Chu Chen, Professor, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan 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, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* 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 September 28, 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 BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
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.

手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望

刘逸

刘逸, 南昌大学第一附属医院普外六科 江西省南昌市 330006

刘逸, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠肿瘤的临床治疗与基础研究.

作者贡献分布: 本文题目的选择与写作均由刘逸完成.

通讯作者: 刘逸, 副主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外六科.
liuyi2522@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-12
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors

Yi Liu

Yi Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi2522@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-12
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract

Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) refers to operations in which the surgeon

inserts his/her non-dominant hand through a specific auxiliary device into the peritoneal cavity to assist the laparoscopic instruments. Because there is one hand to assist in the operation, HALS can reduce the difficulty of operation and shorten operative time. Previously, HALS is considered the transitional bridge from the traditional open surgery to laparoscopic surgery, but now, HALS, together with total laparoscopic surgery and laparoscopic assisted surgery, is considered three forms of routine laparoscopic surgery. Along with the extensive use of laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors, HALS, as a new method of laparoscopic surgery, has been gradually used in gastrointestinal tumors in recent years.

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

Key Words: Hand-assisted laparoscopic surgery; Hand-assisted device; Gastrointestinal tumors

Liu Y. Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3841-3845
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3841.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3841>

摘要

手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)是指术者经特定的手辅助装置将非优势手伸入腹腔从而协助完成手术. 因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间. 以前, HALS被认为是外科医生由传统开放手术向腹腔镜手术过渡

■背景资料

随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床广泛和深入的开展, 手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展. 因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间, 扩大腹腔镜手术的适应证.

■同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京航空航天大学临床医学院

■ 创新盘点

HALS手术手辅助切口和操作孔的设置对于手术顺利完成以及术者的舒适性非常重要。HALS结直肠肿瘤手术独立创新的操作孔设置值得临床借鉴。首创的“三明治”HALS胃癌根治术, 推动了HALS在胃癌根治术中的临床应用。

的桥梁, 而现在的观点, 则把HLAS和全腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术并列作为腹腔镜手术3种常规开展的临床手术方式。随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床的广泛和深入的开展, HALS作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展。

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

关键词: 手辅助腹腔镜手术; 手辅助装置; 胃肠肿瘤

核心提要: 手辅助腹腔镜胃肠肿瘤手术具有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 也符合肿瘤根治原则; 但又具有降低手术难度, 缩短手术时间, 减少中转开腹率等优点, 是胃肠肿瘤可选择的微创手术方式之一。

刘逸. 手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3841-3845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3841.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3841>

0 引言

手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)是指术者经特定的手辅助装置将非优势手伸入腹腔从而协助完成手术。因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间, 减少中转开腹率。以前, HALS被认为是外科医生由传统开放手术向腹腔镜手术过渡的桥梁, 而现在的观点, 则把HLAS和全腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术并列作为腹腔镜手术3种常规开展的临床手术方式。随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床的广泛和深入的开展, HALS作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展。

1 HALS在结直肠肿瘤手术中的临床应用

在20世纪90年代, HALS^[1-3]随着腹腔镜结直肠肿瘤手术的出现和发展运用而生。在国外一直得到很好的开展。多个随机对照研究^[4,5]显示了HALS与开腹手术同样安全, 尽管手术时间延长, 但仍保留了腹腔镜手术的微创效果, 术后住院时间缩短、出血减少并疼痛减轻。其他几个随机对照研究^[6-8]显示, 与腹腔镜结肠手术相比, HALS能显著降低手术时间及减少中转开腹率。而HALS在国内则停滞不前, 主要是以下两点阻碍了他在临床上的进一步开展: (1)手

辅助装置; (2)手辅助切口的选取^[9-12]。早期手辅助装置的密封性能和操作协调性不理想, 随着新一代手辅助装置蓝碟投入临床使用, 使得这一问题得到很好的解决。大约2008年始Larry sasaki在国内提出并推广手辅助切口和操作孔的钻石菱形排列, 将HALS结直肠肿瘤手术的手辅助切口统一选择绕脐切口, 这对HALS在临床的快速开展具有里程碑的意义。而其钻石菱形中操作孔的设置则值得商榷。国内顾晋等一些研究者^[13-19]沿用Larry sasaki的技术, 率先在国内开展了HALS结直肠肿瘤手术, 取得不错的临床微创效果, 并在国内推广该项技术。Larry sasaki的操作孔的设置存在缺陷, 主要表现在腹腔镜手术视野狭小, 不能和腹腔镜辅助结直肠肿瘤手术那样展现手术视野全貌, 对扶镜手的技术要求很高。我们治疗组^[20-23]自2009年末开展第1例HALS直肠癌经腹前切除术以来, 就对操作孔的设置进行了改变, 通过临床的不断摸索, 已经形成了一套固定的操作孔位置的设置, 使得HALS结直肠肿瘤手术腹腔镜术野和腹腔镜辅助手术基本一样, 提高了HALS手术的观赏性。具体实施手术的过程, 和腹腔镜辅助结直肠肿瘤手术一样, 也采取现在主流的从中间到外侧入路^[24-26]。到目前为止, 已经开展HALS结直肠肿瘤手术1000余例。多项综述和研究^[27-30]表明HALS结直肠肿瘤手术拥有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 符合肿瘤根治的原则, 除此之外, 因为HALS有一只手协助手术操作, 恢复了手眼的协调性, 可明显缩短手术时间, 降低手术难度, 减少中转开腹率, 尤其适合于肥胖, 肿瘤较大, 或者与周围组织境界欠清楚的局部偏晚的患者。Zhou等^[18]报道了一份HALS和开腹中低位直肠癌经腹前切除术病例对照研究的长期随访结果, 结果显示HALS组术中出血量少, 切口感染率低, 术后恢复进食时间短, 术后住院时间少但手术时间更长。两组在并发症发生率, 淋巴结清扫数目, 环周切缘和直肠下切缘, 以及局部区域累积复发的发生率, 无病生存率或者总生存率差异无统计学意义。

在常规开展HALS结直肠肿瘤手术的基础上, 我们治疗组还对HALS结直肠肿瘤手术进行了拓展。HALS在右半结肠肿瘤合并肠梗阻患者手术中的应用^[31,32], 就是先利用手辅助小切口进行小肠肠管的减压, 为气腹的建立创

造条件, 从而为梗阻性右半结肠癌的微创治疗创造了操作空间, 提高了手术安全性, 并且为腹腔镜手术的发展提供了新的方向. HALS结肠造瘘返纳术, 利用结肠造瘘口处作为手辅助切口, 在直视下进行造瘘口周围腹腔内的黏连分离, 置入手辅助装置, 建立气腹, 然后在腹腔镜下游离结肠脾曲, 完成结肠肠管的吻合, 达到微创效果. Lin等^[33]通过HALS对结直肠癌和肝转移进行同期切除, 结论是该手术方式安全、可行、微创, 具有缩短手术时间, 降低手术难度, 减轻术后疼痛和术后迅速恢复的优势. Schneider等^[34]报道了一个外科医生在2005-10/2010-04对一系列家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者进行HALS全结肠切除, 回肠贮袋肛管吻合术, 对包括问卷调查在内的资料, 进行了回顾性分析. 结论认为HALS安全, 不需要中转开腹.

2 HALS在胃癌根治术中的临床应用

1997年, Naitoh等^[35]最早报道采用手辅助器完成了3例胃部分切除术. 2001年, Tanimura等^[36]回顾性分析对比60例早期胃癌行HALS和60例胃癌患者行传统开腹手术的结果, 发现尽管HALS组手术时间较开腹手术明显延长, 但两组淋巴结清扫数目相当, HALS组在术后胃肠功能恢复时间, 术后住院时间和止痛剂使用方面较开腹组具有明显优势. 附在此文献后面的评价对HALS胃癌根治术期望很高. 但随后国内外关于HALS胃癌根治术的应用文献相对较少^[37].

我们治疗组^[38]在成功开展HALS结直肠肿瘤手术的同时, 对HALS胃癌根治术进行了临床探索, 与前者相比, 后者手术操作空间小, 伸入腹腔协助手术操作的手活动相对受限, 更容易出现疲劳, 这也是我们早期没有像广泛开展HALS结直肠肿瘤手术一样开展HALS胃癌根治术的主要原因. 通过临床的不断摸索, 我们治疗组^[39]对HALS胃癌根治术进行了改良, 创造了一种先经过手辅助小切口直视下手术, 然后在腹腔镜下手术, 最后又在直视下手术的改良术式, 称之为“三明治”手术方式, 取得了很好的临床效果. 一直以来, 是我们治疗组开展胃癌根治术的主要手术方式之一. 到目前为止, 我们治疗组共进行了HALS胃癌根治术600余例. 曹毅等^[40]进行了HALS与开腹根治

术治疗进展期远端胃癌的效果比较, 结果显示HALS组均在腹腔镜下成功完成根治性胃切除手术, 无中转开腹和术中死亡病例. 与开腹组比较, HALS组患者术中出血量($123.6 \text{ mL} \pm 41.3 \text{ mL}$ vs $189.2 \text{ mL} \pm 52.4 \text{ mL}$), 术后肠道恢复功能时间($3.2 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$ vs $3.9 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$), 术后住院时间($9.8 \text{ d} \pm 3.4 \text{ d}$ vs $11.7 \text{ d} \pm 4.2 \text{ d}$), 差异有统计学意义($P < 0.01$). 两组手术时间($116.4 \text{ min} \pm 23.5 \text{ min}$ vs $109.3 \text{ min} \pm 29.7 \text{ min}$)、清扫淋巴结数目($18.1 \text{ 枚} \pm 3.2 \text{ 枚}$ vs $19.3 \text{ 枚} \pm 5.6 \text{ 枚}$)、术后并发症发生率(6.7% vs 7.3%), 差异无统计学意义($P > 0.05$). 国内曹永宽等^[41]报道了HALS与腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床对照研究, 结果显示手辅助组与腹腔镜组的术中出血量和术后住院时间比较, 差异无统计学意义. 虽然手辅助组的手术切口长度长于腹腔镜组, 但与腹腔镜组比较, 手辅助组的病理检出淋巴结数目更多, 手术时间更短. 其协作组对HALS胃癌和残胃癌手术^[42-47]进行了一系列的临床研究和报道. Yang等^[48]也比较了HALS和腹腔镜辅助胃癌根治术, 结论是在两组总的并发症发生率和死亡发生率以及术后的恢复和总的生存率之间差异均无统计学意义, 但需要设计更好的随机对照研究来进一步证实这个结果.

在常规开展HALS胃癌根治手术的基础上, 我们治疗组^[49]也对HALS胃癌根治术进行了拓展. 脾门淋巴结清扫一直以来都是腹腔镜胃癌根治术操作难点^[50-52]. 我们创新地通过腹腔镜下充分游离脾脏和胰体尾后, 将脾脏经手辅助切口搬到体外在直视下进行脾门淋巴结清扫, 显著降低了脾门淋巴结清扫难度, 并且缩短了手术时间, 取得了不错的临床效果.

3 展望

HALS将传统开放手术和腹腔镜微创手术有机结合起来, 对于手术团队的要求没有腹腔镜手术要求那样高, 大部分HALS结直肠肿瘤手术只需要术者和扶镜手两人完成, 作为一种实用的微创技术, 便于在临床推广. 目前, 制约着HALS在临床广泛开展的因素主要有以下两点: (1)手辅助装置价格比较高, 尚未纳入国家报销的范围. 随着国产的手辅助装置在临床的应用以及进口手辅助装置的降价, 在不久的将来, 这个不利因素应该会消失; (2)外科医师微创理念. 外科医师对HALS有一种先入为主的

应用要点

HALS应用于胃肠肿瘤手术安全可行, 可达到肿瘤根治要求以及腹腔镜围手术期微创效果, 是临床上治疗胃肠肿瘤可供选择的微创手术之一.

■名词解释

手辅助腹腔镜手术(HALS): 指术者经特定的手辅助装置(Lap Disc™, 例如: 蓝碟)将一只非优势手伸入腹腔协助完成手术操作的一种微创手术。

偏见, 因为HALS有一只手伸入腹腔协助手术操作, 就认为HALS不是完全意义上的微创技术。随着HALS同仁们在国内的宣传和推广, 相信会有越来越多的外科医生会结合自己的实际情况, 在临床运用HALS技术。

4 结论

由于我国地域辽阔, 医疗资源及医疗技术参差不齐, HALS作为近年来兴起的一种新型的微创技术, 不仅具有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 也符合肿瘤根治原则; 而且具有降低手术难度, 缩短手术时间和减少中转开腹率等优点, 是胃肠肿瘤可选择的微创手术方式之一, 必将在胃肠肿瘤手术治疗中占据一席之地。

5 参考文献

- Dunn DC. Digitally assisted laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 474 [PMID: 8173941 DOI: 10.1002/bjs.1800810359]
- Ballantyne GH. Laparoscopic-assisted colorectal surgery: review of results in 752 patients. *Gastroenterologist* 1995; 3: 75-89 [PMID: 7743123]
- Kusminsky RE, Boland JP, Tiley EH. Hand-assisted laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 111 [PMID: 8601348]
- Kang JC, Chung MH, Chao PC, Yeh CC, Hsiao CW, Lee TY, Jao SW. Hand-assisted laparoscopic colectomy vs open colectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18: 577-581 [PMID: 15026923]
- Chung CC, Ng DC, Tsang WW, Tang WL, Yau KK, Cheung HY, Wong JC, Li MK. Hand-assisted laparoscopic versus open right colectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 728-733 [PMID: 17968162]
- HALS Study Group. Hand-assisted laparoscopic surgery vs standard laparoscopic surgery for colorectal disease: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2000; 14: 896-901 [PMID: 11080399]
- Targarona EM, Gracia E, Garriga J, Martinez-Bru C, Cortés M, Boluda R, Lerma L, Trías M. Prospective randomized trial comparing conventional laparoscopic colectomy with hand-assisted laparoscopic colectomy: applicability, immediate clinical outcome, inflammatory response, and cost. *Surg Endosc* 2002; 16: 234-239 [PMID: 11967670 DOI: 10.1007/s00464-001-8168-9]
- Marcello PW, Fleshman JW, Milsom JW, Read TE, Arnell TD, Birnbaum EH, Feingold DL, Lee SW, Mutch MG, Sonoda T, Yan Y, Whelan RL. Hand-assisted laparoscopic vs. laparoscopic colorectal surgery: a multicenter, prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 818-826; discussion 826-828 [PMID: 18418653 DOI: 10.1007/s10350-008-9269-5]
- Dai LH, Xu B, Zhu GH. Hand-assisted laparoscopic surgery of abdominal large visceral organs. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4736-4740

- [PMID: 16937448 DOI: 10.3748/wjg.v12.i29.4736]
- 王自强. 手辅助腹腔镜手术在胃肠外科中的应用及适应证选择. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 796-798
- 翟志伟, 李明, 顾晋. 手辅助腹腔镜外科技术在腹部外科手术中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 862-863
- 王贵玉. 手辅助腹腔镜结直肠癌根治术的发展、优势与应用. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 26-31
- 李明, 詹天成, 姚云峰, 彭亦凡, 顾晋. 手辅助腹腔镜在结直肠肿瘤手术中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 375-377
- 张辉, 李明, 詹天成, 姚云峰, 彭亦凡, 顾晋. 乙状结肠癌根治术手辅助腹腔镜与开腹手术围手术期疗效的对比. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 462-464
- 盛勤松, 刘凡隆, 陈文斌, 王金海, 华汉臣, 林才照, 林建江. 手助腹腔镜结直肠癌根治术111例短期疗效分析. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 288-289
- 刘凡隆, 盛勤松, 陈文斌, 王金海, 华汉臣, 林建江. 手辅助腹腔镜下直肠癌根治术. *中华外科杂志* 2012; 50: 622-624
- Sheng QS, Lin JJ, Chen WB, Liu FL, Xu XM, Lin CZ, Wang JH, Li YD. Hand-assisted laparoscopic versus open right hemicolectomy: short-term outcomes in a single institution from China. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 267-271 [PMID: 22678326]
- Zhou X, Liu F, Lin C, You Q, Yang J, Chen W, Xu J, Lin J, Xu X. Hand-assisted laparoscopic surgery compared with open resection for mid and low rectal cancer: a case-matched study with long-term follow-up. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 199 [PMID: 26055832 DOI: 10.1186/s12957-015-0616-4]
- 朱信强, 张明, 丁闯, 管小青, 陈焰. 手辅助腹腔镜右半结肠切除术的临床应用56例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2728-2731
- 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳. 手辅助腹腔镜在结直肠肿瘤中的临床应用. *实用肿瘤杂志* 2013; 28: 411-413
- 曹毅, 刘逸, 李正荣, 揭志刚. 手辅助腹腔镜扩大右半结肠切除术应用体会. *中华结直肠疾病电子杂志* 2013; 2: 20-24
- 林良庆, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳. 手辅助腹腔镜左半结肠根治性切除术的临床应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5561-5565
- 乐志标, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 曹毅, 李道江, 谭升声. 手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5722-5727
- 严俊, 应敏刚, 周东, 陈夏, 陈路川, 叶文飞, 臧卫东. 腹腔镜右半结肠切除中间入路与侧方入路的前瞻性随机对照研究. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 403-405
- Poon JTC, Law WL. Reply: The impact of the standardized medial-to-lateral approach on outcome of laparoscopic colorectal resection. *World J Surg* 2010; 34: 1148-1149 [PMID: 20054538 DOI: 10.1007/s00268-010-0435-2]
- Ding J, Liao GQ, Xia Y, Zhang ZM, Pan Y, Liu S, Zhang Y, Yan ZS. Medial versus lateral approach in laparoscopic colorectal resection: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2013; 37: 863-872 [PMID: 23254947 DOI: 10.1007/s00268-012-1888-2]
- Aalbers AG, Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA. Hand-assisted or laparoscopic-assisted approach in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 1769-1780 [PMID: 18437486 DOI: 10.1007/s00464-008-9857-4]

- 28 Yang I, Boushey RP, Marcello PW. Hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2013; 17 Suppl 1: S23-S27 [PMID: 23337969 DOI: 10.1007/s10151-012-0933-3]
- 29 Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Hand-Assisted Laparoscopic Approach in Colon Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2045-2053 [PMID: 26302878 DOI: 10.1007/s11605015-2924-y]
- 30 Meshikhes AW. Controversy of hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5662-5668 [PMID: 21128315 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5662]
- 31 李正荣, 揭志刚, 刘逸, 曹毅, 张乡城, 吴昆. 手助腹腔镜治疗急诊梗阻性右半结肠癌. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 392-393
- 32 Li Z, Li D, Jie Z, Zhang G, Liu Y. Comparative Study on Therapeutic Efficacy Between Hand-Assisted Laparoscopic Surgery and Conventional Laparotomy for Acute Obstructive Right-Sided Colon Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25: 548-554 [PMID: 26134068 DOI: 10.1089/lap.2014.0645]
- 33 Lin C, Lu S, Tang C, Sheng Q, Pan Z, Chen W, Yan S, Lin J, Zheng S. Simultaneous Resection of Colorectal Cancer and Liver Metastases through Hand-assisted Laparoscopic Surgery: Preliminary Exploration. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1014-1017 [PMID: 26158158]
- 34 Schneider R, Schneider C, Dalchow A, Jakobeit C, Möslin G. Prophylactic surgery in familial adenomatous polyposis (FAP)—a single surgeon's short- and long-term experience with hand-assisted proctocolectomy and smaller J-pouches. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1109-1115 [PMID: 25935449 DOI: 10.1007/s00384-015-2223-9]
- 35 Naitoh T, Gagner M. Laparoscopically assisted gastric surgery using Dexterity Pneumo Sleeve. *Surg Endosc* 1997; 11: 830-833 [PMID: 9266645]
- 36 Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Osugi H. Hand-assisted laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 155-160 [PMID: 11444743]
- 37 Ikeda Y, Sasaki Y, Niimi M, Kan S, Takami H, Kodaira S. Hand-assisted laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition and lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 578-581 [PMID: 12375768]
- 38 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅. 手辅助腹腔镜胃癌根治手术技巧探讨. *消化肿瘤杂志(电子版)* 2012; 4: 93-95
- 39 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 蒋蒙蒙, 张国阳, 林良庆. 改良手辅助腹腔镜胃癌根治手术技巧探讨. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 1009-1010
- 40 曹毅, 李正荣, 刘逸, 蒋蒙蒙, 张国阳, 林良庆, 揭志刚. 手辅助腹腔镜与开腹根治术治疗进展期远端胃癌的效果比较. *广东医学* 2014; 35: 3351-3353
- 41 曹永宽, 周均, 刘立业, 王永华, 龚加庆, 张国虎, 张林, 王培红, 罗国德. 手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床对照研究. *中国普外基础与临床* 2012; 19: 1208-1212
- 42 曹永宽, 刘立业, 周均, 罗国德, 王永华, 张国虎, 王培红, 龚加庆, 张林. 手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助和开腹胃癌根治性切除术的临床比较. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 796-798
- 43 刘立业, 曹永宽, 罗国德, 周均, 张国虎. 手辅助腹腔镜胃癌根治性全胃切除术15例. *广东医学* 2012; 33: 265-267
- 44 曹永宽, 刘立业, 龚加庆, 王永华, 罗国德, 周均, 干伟, 黄岭. 手辅助腹腔镜胃癌D2根治术中淋巴清扫模式分析. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 970-973
- 45 Luo GD, Chen BH, Cao YK, Gong JQ, Tang SH, Li YM. Hand-assisted laparoscopic versus open radical resection of gastric remnant cancer: a clinical comparison. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21152-21158 [PMID: 26885048]
- 46 Gong JQ, Cao YK, Wang YH, Zhang GH, Wang PH, Luo GD. Learning curve for hand-assisted laparoscopic D2 radical gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1606-1613 [PMID: 25663780 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1606]
- 47 Gong J, Cao Y, Wang Y, Zhang G, Wang P, Luo G. Three-step hand-assisted laparoscopic d2 radical gastrectomy for chinese obese patients: a highly efficient and feasible surgical approach. *J Cancer* 2015; 6: 120-127 [PMID: 25561976 DOI: 10.7150/jca.10639]
- 48 Yang K, Zhang WH, Chen XL, Chen XZ, Guo DJ, Zhang B, Chen ZX, Zhou ZG, Hu JK. Comparison of hand-assisted laparoscopic gastrectomy vs. laparoscopy assisted gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 2411-2415 [PMID: 25699393]
- 49 林良庆, 曹毅, 李正荣, 刘逸, 蒋蒙蒙, 揭志刚. 改良手辅助腹腔镜全胃切除的脾门淋巴清扫. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 227-231
- 50 李国新, 牟廷裕, 余江, 王亚楠, 胡彦峰. 胰后入路保留胰脾的原位脾门淋巴清扫在腹腔镜胃癌根治术中的应用. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 58-60
- 51 黄昌明, 林建贤. 腹腔镜胃上部癌保脾手术的脾门区淋巴清扫技术. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 784-786
- 52 Zhang GT, Zhang XD. Hand-assisted laparoscopic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: technical feasibility and early results. *Am Surg* 2013; 79: 407-413 [PMID: 23574852]

同行评价

本文通过查阅文献, 结合自身的工作经验及临床研究总结, 对HALS在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望进行了综述, 对HALS的正确认识及临床应用推广起到一定的推动作用。

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



关注肝硬化性心肌病

李云静, 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

■背景资料

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)发现于20世纪50年代,既往对其临床重要性认识不足。近年来因在原位肝移植、外科门体分流术、经颈静脉肝内门体分流术、上消化道大出血、严重感染后出现的心血管意外逐渐引起临床重视。

李云静, 雷旭, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科肝病研究所 湖北省十堰市 442000

殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝病与感染性疾病的研究。

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2011CDB130; 十堰市科学技术研究与开发基金资助项目, No. 14Y34; 2014年湖北医药学院校级大学生创新创业训练计划, No. 2014XS09。

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 李云静与雷旭在谭华炳的指导下, 查阅参考文献, 参与论文撰写; 殷华、柏杏丽、严文婷、杨光敏及桂兰兰在谭华炳的指导下参与文献的收集与整理、校级大学生创新创业训练计划设计工作。

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 肝病研究所. renmthb@163.com
电话: 0719-8637659

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research

Yun-Jing Li, Xu Lei, Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan

Yun-Jing Li, Xu Lei, Hua-Bing Tan, Department of Infections Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Institute of Liver Disease, Shiyang 442000, Hubei Province, China

Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan, Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyang 442000, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB130; Science Technology Research

and Development Program of Shiyang City, No. 14Y34; Innovation and Entrepreneurship Training Programs for Undergraduates of Hubei University of Medicine, No. 2014XS09.

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infections Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Institute of Liver Disease, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyang 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract

Cirrhotic cardiomyopathy (CCM) is a common complication of liver cirrhosis. Recent research found that a blunted inotropic and chronotropic response to stress, systolic and diastolic dysfunctions and prolongation of the QT interval are major reasons for the development of cardiovascular events under stress conditions in CCM patients. Myocardial apoptosis, abnormalities of adrenergic transduction pathways, gaseous signal molecule imbalance and derangement of various ion channels are involved in the development of CCM. The combination of measurement of BNP, H_2S , electrocardiogram and echocardiography (resting and stress) is helpful in the diagnosis of CCM. Liver transplantation is the only proven treatment with specific effect on CCM. Monitoring of cardiac function and timely treatment in case of severe trauma and infection are effective measures for preventing cardiovascular events. Only aldosterone antagonists have certain effects on CCM. The clinical efficacy of TCM therapy needs

■同行评议者

张占卿, 主任医师, 上海市公共卫生临床中心

to be verified in future studies. New agents, targeting its pathogenic mechanisms, such as supplementing exogenous hydrogen sulfide, may play a role in patients who cannot undergo liver transplantation.

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

Key Words: Cirrhotic cardiomyopathy; Diagnosis; Treatment; Cardiovascular events; Prevention; Prospect

Li YJ, Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB. Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3846-3852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3846.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3846>

摘要

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是肝硬化的常见并发症。研究发现, 其对刺激迟钝的变力和变时反应、舒缩功能障碍、QT间期延长是导致应激状态下发生心血管意外的主要原因。细胞凋亡、肾上腺素能转导途径、气体信号分子、离子通道功能异常与CCM发生发展有关。利钠肽、硫化氢检测, 心电图、超声心动图及负荷试验有助于诊断。原位肝移植可能是治愈CCM的唯一方法。严重创伤、感染时强化心脏功能监测和处理是预防心血管意外的措施。抗心衰药物仅醛固酮拮抗剂对CCM有一定作用。中医药治疗CCM临床疗效有待验证。靶向治疗如硫化氢前体的补充为不能进行原位肝移植患者的治疗提供了研究方向。

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

关键词: 肝硬化性心肌病; 诊断; 治疗; 心血管意外; 预防; 展望

核心提要: 肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)因应急状态下导致致命性心血管意外而引起临床重视。迟钝的变力和变时反应、舒缩功能障碍、QT间期延长是CCM心血管意外的原因。原位肝移植是治愈CCM的唯一方法。中医药和靶向治疗为不能进行原位肝移植患者带来希望。

李云静, 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳. 关注肝硬化性心脏病. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27):

3846-3852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3846.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3846>

0 引言

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)发现于20世纪50年代^[1], 是肝硬化的并发症之一。通常情况下CCM不出现心衰症状, 临床对CCM重视程度不够, 而且国内对CCM的重视程度更加不足。本文对CCM危害和防治研究作一综述, 以提高学界对CCM的重视。

1 CCM的定义及病因

20世纪50年代, 酒精性肝硬化患者存在心血管异常被描述, 但未引起临床足够的重视, CCM直到20世纪80年代末才被定义。用来描述无基础心脏疾病的肝硬化患者心脏结构和功能的异常。CCM被定义为心脏对刺激迟钝的变力和变时反应、舒张功能障碍、QT间期延长, 而患者没有其他已知的基础心脏疾病。CCM关键病理生理特征是交感神经系统的过度激活, 从而导致肾上腺素能 β 受体下调及功能异常^[2], 进而导致心脏结构和功能异常。心脏结构和功能异常可通过心电图、经胸超声心动图、B型利钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)水平得到反映。CCM病理生理和病理解剖学机制: 肾上腺素能转导途径的异常、心肌细胞膜流动性的改变、心肌纤维化、心肌肥厚、内分泌紊乱、不同离子通道的异常参与了疾病的发生发展^[3]。近年来, 在原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)、外科门体分流术(surgical portosystemic shunt, SPS)、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)等治疗过程中出现心力衰竭^[4]; OLT术中观察到异常心脏反应, 也可能是CCM的一个隐匿性表现^[5]; 肝硬化上消化道出血诱发的心血管意外等均与CCM相关, CCM逐渐引起临床重视。

CCM导致的心血管异常最早在酒精性肝硬化患者中报道, 以后在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)导致的肝硬化患者中也发现类似的情况, 在乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染导致的CCM患者存在心脏功能(以左室舒张功能)下降和心电图异常^[6-11], 其他少见原因导致的肝硬化是否存在

■ 研究前沿

本文综述了CCM国内外研究的最新进展, 分析了CCM诊治中存在的问题, 并探讨了CCM诊治中亟待研究的问题。

■ 相关报道

本文探讨了CCM发病机制、临床诊断、临床治疗, 有利于指导CCM临床防治, 特别是为进一步开展CCM基础和临床研究指明了方向, 实用性强。

在CCM目前没有临床报道证实。

2 CCM基础研究现状

CCM发病机制涉及不同神经、细胞通路异常, 包括 β -肾上腺能受体异常、钙离子信号传导、心肌细胞膜生理特性改变、交感神经过度激活、与NO、CO、内源性大麻素有关的血管过度舒张。CCM主要的临床特点包括对生理或药理性刺激的收缩反应降低、舒张功能和收缩功能减退、电信号传导异常、变时性功能不全。舒张功能不全的发生机制可能与心肌肥厚、纤维化引起的室壁僵硬性增加、左心房、心室充盈压过高引起的心肌内皮细胞水肿有关^[12]。收缩功能下降与心肌坏死和凋亡等有关。失代偿期肝硬化患者的血流动力学改变为“高动力循环状态”, 最终导致CCM发生^[13]。随后出现收缩功能异常, 通常被药理或生理学刺激所诱发, 易向肝肾综合征发展。QT间期延长约在50%的肝硬化患者中发现, 极少导致致命性心律失常。合并心功能异常的肝硬化患者与没有合并心功能异常相比, 生存率下降且TIPS和OLT术中发生心血管意外的风险增加, 上消化道大出血、严重感染后发生心血管意外的风险增加。

2.1 CCM心脏结构改变 国外于20世纪50年代病理学检查发现肝硬化患者存在心肌结构改变。国内王爱鱼等^[14]发现肝硬化患者存在心肌间质充血水肿、点状出血、心肌坏死、心肌纤维断裂等改变, 心肌损害程度与肝脏病变程度相关。雷旭等^[15]发现CCM大鼠存在心肌水肿、坏死, 与肝硬化程度相关。

2.2 心肌细胞凋亡 CCM以舒缩功能异常、电生理学改变、心脏大体结构改变为特征已经得到公认。除与心肌水肿、坏死、纤维化外, 也与心肌细胞凋亡有关^[16,17]。说明CCM心肌收缩力下降是多因素的, 需要关注心肌细胞凋亡对心肌收缩力的影响。

2.3 CCM神经-内分泌-气体信号分子变化 动物实验研究发现, 肝硬化大鼠模型心肌细胞 β -肾上腺素信号通路的多重缺陷, 包括受体密度下降, Gs蛋白水平下降, 腺苷酸环化酶及环磷酸腺苷的产生减少。心肌细胞浆膜双层脂质组成的改变, 膜流动性下降妨碍了蛋白质受体嵌入膜的功能, 如钙通道和 β -肾上腺素受体。心脏抑制系统的活性增加包括内源性大麻素, 活性

气体NO、CO^[18], 课题组近年的研究发现气体信号分子硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)在CCM发生发展中也起重要作用。

2.3.1 β -肾上腺素受体信号传导通路异常: 基础研究证实, β -肾上腺素受体(β -adrenergic receptor, BAR)信号传导系统在心脏收缩功能中起重要作用。在CCM临床和动物实验均发现BAR异常导致心肌收缩功能下降^[18,19]。

2.3.2 内源性大麻素、NO变化: 内源性大麻素、NO参与心脏收缩力调节。CCM大鼠肝脏和心脏中的大麻素含量和活性升高; 肝脏和心脏产生的NO含量升高; 导致心肌收缩力下降^[18,20]。

2.3.3 H₂S水平变化: H₂S作为新型气体信号分子, 在心血管疾病、肝脏疾病的发生发展中发挥重要作用。H₂S对心肌组织的具有负性肌力作用, 对血管具有舒张作用等^[21]。临床和动物实验发现, 心肌、肝组织、血浆H₂S含量下降, 与CCM和肝硬化程度相关^[15,18,22,23]。说明CCM时心肌和血管内H₂S浓度下降与CCM的进展相关, 外源性补充H₂S也许可以改善CCM病情。

2.3.4 利钠肽: 利钠肽具有减少肾素的分泌、抑制醛固酮的分泌、对抗血管紧张素的缩血管效应、拮抗醛固酮的滞钠离子作用等活性。肝硬化患者利钠肽升高, 可能与心脏不良应激有关^[24,25], 也许就是CCM产生的标准。BNP是对心功能不全敏感性很高的神经内分泌激素, 肝硬化患者BNP的升高说明心房心室存在前负荷的增加和/或心肌损伤, 存在亚临床状态的心功能不全, 在有心脏诱因时可能发生心力衰竭, 在CCM患者发生严重感染、上消化道大出血、大型手术时需要监测BNP。

2.4 心电图变化 CCM存在QT间期延长、ST-T改变、肢体导联低电压^[7,8,10]。这与神经-内分泌-气体信号分子变化, 以及心脏解剖学变化相关。肝硬化患者出现上述心电图改变提示CCM可能, 需要进行CCM相关检查如超声心动图、心脏负荷超声心动图等以明确诊断。

3 CCM诊断研究现状

CCM缺乏典型症状、体征, 辅助检查也不具有特异性。因此, CCM的诊断要根据病史、体征、辅检, 并作出排他性诊断。

3.1 血清BNP检测 对于失代偿性肝硬化常规进行BNP检测, 有利于早期发现CCM。

■创新盘点

心肌细胞坏死、细胞凋亡、肾上腺素能转导途径、气体信号分子、离子通道功能异常是CCM发病机制。特别强调了CCM可疑患者在开展肝脏相关手术、上消化道大出血、大手术、严重感染时注意CCM导致的心血管意外。

3.2 心电图监测 心电图是发现CCM的常用无创性检测, 心电图可以发现QT延长、ST-T改变、肢体导联低电压、心律失常等具有提示意义的变化。CCM的病理改变、心肌离子通道的重构、电解质紊乱、自主神经功能受损、肝肾综合征、代谢异常、高龄、炎症反应综合征、应激事件、药物代谢异常等均可以导致心电图异常。由于QT间期延长、副交感神经功能受损、移植后再灌注及免疫抑制等因素的持续存在, 心律失常的风险在肝移植术后可能依然存在, 同时移植术本身对患者来说也是一种应激事件^[7,8,26]。

3.3 超声心动图及负荷试验 CCM以心脏收缩功能受损、舒张功能不全和电生理异常为主要特征。舒张功能异常的严重程度可能是高死亡风险的一个重要指标。通过超声心动图检查确定舒张功能异常, 通过负荷试验确定收缩功能异常, 是诊断CCM的手段^[27]。超声心动图检测E/A率可以被用作CCM的长期随访监测。超声心动图联合组织多普勒是目前最有效的检测舒张功能不全最有效的方法。超声心动图可能被用来评估静息状态下收缩功能不全^[28]。检测发现, CCM患者均有左心房、左心室增大, 左心室后壁厚度增加, 舒张早期E/A减低; 左心室等容收缩期延长、晚期心肌舒张峰及右室收缩峰增高。BNP水平增高、与三尖瓣E峰、右心室E/A具有相关性。CCM患者对多种生理性和药物刺激的收缩反应减弱, 药物/运动负荷下, 患者左室舒张末压显著增加, 每搏输出量指数未增加, 甚至下降^[29-31]。多巴酚丁胺负荷超声心动图对发现CCM舒张功能不全、收缩功能不全具有较高敏感性, 与QT间期延长、BNP水平升高相关^[32]。国外也有通过心肌张力核磁共振检测的报道^[33]。

4 CCM治疗研究现状

CCM在没有心血管应激的稳定情况下, 几乎通过“自动保护”避免发展为严重或明显的心力衰竭, 显著心脏应激如败血症、TIPS、上消化道大出血、大手术, 心室储备的临界状态从潜伏转化为严重的心力衰竭, 必须对心脏恶化的可能性保持警惕。当患者出现心力衰竭, 治疗与非CCM相似, 如卧床休息、吸氧、使用利尿剂^[34]。与非CCM患者充血衰不同, CCM患者外周血管扩张显著, 对降低前负荷与后负荷的

药物耐受性低, 尤其是血管扩张剂如血管紧张素转换酶抑制剂。洋地黄等没有益处, 短效毒毛旋花甙不能增强心脏收缩。 β -肾上腺素激动剂如异丙肾上素和多巴胺, 对CCM患者无益。

4.1 OLT CCM无特异性治疗方法 肝移植是唯一有效的方法, 肝移植可逆转心脏舒缩功能的异常及QT间期延长。但要关注围术期心血管的管理, 防治超负荷的心室不能对过强的应激做出反应^[35,36]。关于OLT后心功能变化临床报道有所不同: 有研究认为OLT后CCM相关的心血管变化完全逆转; 也有研究^[37]发现OLT后第一年内, 心脏舒张功能恶化。但认为CCM可通过OLT得到改善的是主流。

4.2 TIPS 作为治疗失代偿性肝硬化的治疗手段 TIPS对CCM的疗效没有报道。只有1项置入后E/A比对CCM预后影响的报道^[38]。

4.3 醛固酮拮抗剂和蛋白输注 大量抽腹水并输入白蛋白后, 舒张功能部分改善^[39,40]。使用醛固酮拮抗剂坎利酸盐6 mo后, 左心室心腔容积和室壁厚度减小, 舒张功能轻度改善^[41,42]。但这些报道的标本量较小, 观察较短, 需要增加标本量和延长观察时间。

4.4 中医药治疗 在动物实验中发现, 三黄泻心汤治疗CCM有效^[43,44]。课题组研究发现补阳还五汤可以显著改善CCM大鼠心肌病变程度。

4.5 预后评估 CCM导致的左室舒张功能不全是肝硬化常见并发症, 即使在肝硬化青少年人群中也并非罕见^[45], 其进展与患者的预后相关^[46]。有研究^[47]认为, 心脏舒张功能不全与疾病进展并没有明显的相关性, 预后取决于肝硬化严重程度。有报道认为, 心室舒张功能障碍与CCM的病因相关; 也有报道认为心脏舒张功能障碍在酒精性和非酒精性肝硬化患者中无区别^[48,49]。总体上认为, 对CCM患者各种手术前进行心功能评价是十分必要的。经食管超声心动描记术可使心脏射血功能和收缩功能可视化, 已成为CCM患者手术期检测的重要手段, 可优化手术麻醉管理。OLT前左心室舒张肝功能异常与OLT术后的死亡率相关^[50]。

5 结论

CCM的后备军众多, 导致CCM人群巨大。CCM因应急状态下导致致命性心血管意外严重影响患者预后。治疗心血管病的常规方法如强

■应用要点

利钠肽、硫化氢检测, 心电图、超声心动图及负荷试验有助于CCM的诊断。原位肝移植可能是治愈CCM的唯一方法。抗心衰药物仅醛固酮拮抗剂对CCM有一定作用。靶向治疗如硫化氢前体的补充、中医药治疗为不能进行原位肝移植患者的治疗提供了研究方向。

心、扩管、 β 受体阻滞剂等对CCM无效或有害, 必须探索治疗CCM的新方法。提高对CCM的临床危害的认识, 预防CCM的发生, 预防CCM导致的心血管意外发生, 是当前CCM防治中急需解决的问题。针对CCM这一特殊类型的心血管病, 需要加强基础和临床应用研究: (1)从基础研究出发, 探索延缓肝硬化向CCM发展的方法; (2)探索CCM特异性诊断技术, 如影像学或临床检验上更加直观的诊断技术; (3)探索CCM特异性治疗方法, 例如干细胞治疗技术在CCM是否可行? 如何在基础研究的基础上, 开展靶向治疗技术, 例如 H_2S 前体的补充技术。如何在基础研究的基础上, 将中医药技术应用到CCM的防治。这些都是未来CCM防治研究的热点。

6 参考文献

- 1 Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033 [PMID: 13096569 DOI: 10.1172/JCI102813]
- 2 Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol* 2015; 7: 507-520 [PMID: 25848474 DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.507]
- 3 Marchetta S, Delwaide J, Lancellotti R. [Cirrhotic cardiomyopathy: a brief overview]. *Rev Med Liege* 2015; 70: 86-91 [PMID: 26011993]
- 4 Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 15 [PMID: 17389039 DOI: 10.1186/1750-1172-2-15]
- 5 Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008; 85: 1766-1772 [PMID: 18580469 DOI: 10.1097/TP.0b013e318172c936]
- 6 王风雷, 李金科, 李刚, 杜卫星, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者Tei指数与Child-Pugh分级的相关性研究. *西南国防医药* 2013; 23: 129-131
- 7 王风雷, 雷飞飞, 杜卫星, 李刚, 李儒贵, 李芳, 李金科, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者心电图改变与Child-Pugh分级及预后的相关性. *中国药物与临床* 2013; 13: 196-197
- 8 胡俊华, 李儒贵, 谭华炳. 慢性丙型肝炎后肝硬化患者心电图改变与Child-Pugh分级相关性. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 45-48
- 9 许亚琴, 王小红. 肝硬化性性心肌病的临床心电图学特点. *中国现代医药杂志* 2012; 14: 96-97
- 10 Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15 [PMID: 11751653 DOI: 10.1136/heart.87.1.9]
- 11 李小鹏, 余珊珊, 李路, 韩东刚, 戴社教, 高亚. 肝硬化患者左心功能变化与终末期肝病模型评分的相关

- 性研究. *南方医科大学学报* 2015; 35: 557-561
- 12 Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15492-15498 [PMID: 25400434 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492]
 - 13 Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakis J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1141-1151 [PMID: 25404411 DOI: 10.1007/s10620-014-3432-8]
 - 14 王爱鱼, 侯培珍, 高军. 肝硬化所致心脏损害-附96例尸解分析. *中华消化杂志* 1998; 18: 184
 - 15 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳. 气体信号分子硫化氢在肝硬化性心肌病大鼠心肌组织中的变化. *世界华人消化病杂志* 2015; 23: 5606-5612
 - 16 Nam SW, Liu H, Wong JZ, Feng AY, Chu G, Merchant N, Lee SS. Cardiomyocyte apoptosis contributes to pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated mice. *Clin Sci (Lond)* 2014; 127: 519-526 [PMID: 24712830 DOI: 10.1042/CS20130642]
 - 17 Abbasi A, Joharimoqaddam A, Faramarzi N, Khosravi M, Jahanzad I, Dehpour AR. Opioid receptors blockade modulates apoptosis in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 404-409 [PMID: 24971217 DOI: 10.4103/2141-9248.133468]
 - 18 雷旭, 谭华炳. 肝硬化性心肌病诊治研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志* 2014; 12: 1394-1396
 - 19 刘锄非, 周力, 陈晓琴. 肝硬化性心肌病研究进展. *贵州医药杂志* 2014; 38: 377-378
 - 20 宋香淳, 朴云峰, 冯玉珍. 肝硬化性性心肌病的研究现状. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 317-319
 - 21 侯明英, 朱建民, 陈运清. 硫化氢在心血管系统中作用的研究进展. *检验医学与临床杂志* 2015; 11: 1634-1635
 - 22 谭华炳, 李金科. 气体信号分子硫化氢与肝硬化关系研究进展. *西南国防医药* 2011; 21: 109-110
 - 23 李芳, 雷飞飞, 谭华炳, 李云静, 李儒贵, 李金科, 占国清. 肝康II号对乙型肝炎肝硬化患者血浆硫化氢和一氧化氮水平的影响. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 23-25
 - 24 Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, Moreau R, Langlet P, Elman A, Bernuau J, Valla D, Erlinger S, Lebrech D. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 640-643 [PMID: 10051461 DOI: 10.1002/hep.510290332]
 - 25 Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52: 1511-1517 [PMID: 12970147 DOI: 10.1136/gut.52.10.1511]
 - 26 Zambruni A, Trevisani F, Güllberg V, Caraceni P, Domenicali M, Cantarini MC, Cappa FM, Di Micoli A, Magini G, Labate-Morselli AM, Gerbes AL, Bernardi M. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 642-647 [PMID: 17454886 DOI: 10.1080/00365520601013739]
 - 27 Licata A, Novo G, Colomba D, Tuttolomondo A, Galia M, Camma' C. Cardiac involvement in patients with cirrhosis: a focus on clinical features

■名词解释

肝硬化性心脏病 (CCM): 是心脏对刺激迟钝的变力和变时反应、舒张功能障碍、QT 间期延长, 而患者没有其他已知的基础心脏疾病。

- and diagnosis. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2016; 17: 26-36 [PMID: 26065511 DOI: 10.2459/JCM.0000000000000288]
- 28 Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 662-672 [PMID: 25866603 DOI: 10.4254/wjh.v7.i4.662]
- 29 Wiese S, Hove JD, Møller S. Cardiac imaging in patients with chronic liver disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015 Nov 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26541640 DOI: 10.1111/cpf.12311]
- 30 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心脏病的超声心动图研究进展. *中华超声影像学杂志* 2013; 22: 263-265
- 31 Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11502-11521 [PMID: 26556983 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11502]
- 32 Sampaio F, Pimenta J. Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 112-125 [PMID: 26755864 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.112]
- 33 Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, Bonnevie O, Godtfredsen J. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54: 852-855 [PMID: 6486037 DOI: 10.1016/S0002-9149(84)80220-9]
- 34 Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 326-332 [PMID: 7608484 DOI: 10.1016/0168-8278(95)80286-X]
- 35 Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 61 [PMID: 26187817 DOI: 10.1186/s12968-015-0157-6]
- 36 Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68-74 [PMID: 15629509 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.008]
- 37 Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, Armstrong WF. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-1188 [PMID: 8610415]
- 38 De Pietri L, Mocchegiani F, Leuzzi C, Montalti R, Vivarelli M, Agnoletti V. Transoesophageal echocardiography during liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7: 2432-2448 [PMID: 26483865 DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2432]
- 39 Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002; 8: 690-700 [PMID: 12149762 DOI: 10.1053/jlts.2002.34381]
- 40 Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Mereaglia D, Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-875 [PMID: 17135305 DOI: 10.1136/gut.2006.102467]
- 41 Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275 [PMID: 11454805 DOI: 10.1136/gut.49.2.268]
- 42 Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26: 1131-1137 [PMID: 9362352 DOI: 10.1002/hep.510260507]
- 43 Yang CH, Ting WJ, Pai PY, Chang SH, Ho TJ, Lin JY, Tsai FJ, Padama VV, Tsai Y, Huang CY. Anti-apoptosis effects on hearts of SHSST cyclodextrin complex in a carbon tetrachloride-induced cirrhotic cardiomyopathy rat model. *Chin J Physiol* 2015; 58: 38-45 [PMID: 25687490 DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD286]
- 44 Yang CH, Ting WJ, Day CH, Ju DT, Yeh YL, Chung LC, Tsai FJ, Tsai CH, Tsai Y, Huang CY. SHSST cyclodextrin complex prevents the fibrosis effect on CCl₄-induced cirrhotic cardiomyopathy in rats through TGF- β pathway inhibition effects. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8037-8048 [PMID: 24815066 DOI: 10.3390/ijms15058037]
- 45 Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014; 8: 588-594 [PMID: 26202764 DOI: 10.1007/s12072-014-9544-6]
- 46 Fattouh AM, El-Shabrawi MH, Mahmoud EH, Ahmed WO. Evaluation of cardiac functions of cirrhotic children using serum brain natriuretic peptide and tissue Doppler imaging. *Ann Pediatr Cardiol* 2016; 9: 22-28 [PMID: 27011687 DOI: 10.4103/0974-2069.171373]
- 47 Falletta C, Fili D, Nugara C, Di Gesaro G, Minà C, Baravoglia CM, Romano G, Scardulla C, Tuzzolino F, Vizzini G, Clemenza F. Diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in cirrhotic patients: Prevalence and its possible relationship with clinical outcome. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 830-834 [PMID: 26525531 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.009]
- 48 Wehmeyer MH, Heuer AJ, Benten D, Püschel K, Sydow K, Lohse AW, Lüth S. High Rate of Cardiac Abnormalities in a Postmortem Analysis of Patients Suffering From Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 866-872 [PMID: 25856382 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000323]
- 49 Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2015; 66: 649-655 [PMID: 25634400 DOI: 10.1016/j.ihj.2014.06.001]
- 50 Carvalho F, Rodrigues C, Adrego T, Viana

■同行评价

本文对CCM发生和发展的相关因素、诊断和治疗现状进行了评述,对肝脏内科和外科进一步开展CCM的研究有参考意义。

J, Vieira H, Seco C, Pereira L, Pinto F, Eufrásio A, Bento C, Furtado E. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver

Transplantation? *Transplant Proc* 2016; 48: 128-131 [PMID: 26915857 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.01.010]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



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出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。

肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 副教授, 主任医师, 主要从事肝癌分子机制的研究。

作者贡献分布: 文献收集与写作由曾青山完成; 谢元康、谢斌辉及王小农负责审核。

通讯作者: 王小农, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科。
xiaonongwang@sina.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-05-30

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-09-28

Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Nong Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiaonongwang@sina.com

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-05-30

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-09-28

Abstract

Primary liver cancer includes hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocellular carcinoma. The incidence of HCC is different

between countries and regions. As one of the common malignant tumors in China, HCC has high mortality and is the second most common cause of cancer-related death. Elucidating the molecular mechanism of HCC pathogenesis is important for the diagnosis and treatment of liver cancer in China. The expression of activated Cdc42 kinase 1 (ACK1) has been found in a variety of cancers, and ACK1 participates in the occurrence and development of cancers. However, there are currently few studies about the relationship between ACK1 protein and HCC. This paper reviews the structure characteristics and biological function of ACK1 as well as its relationship with invasion and metastasis of HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; ACK1; Metastasis; Tumour; Protein kinase B; Epithelial to mesenchymal transition

Zeng QS, Xie BH, Xie YK, Wang XN. Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3853-3859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3853>

摘要

原发性肝癌是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 简称肝癌。其发生率在各国和地区间差异很大, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位。针对肝癌发病分子机制的研究是各大肝癌诊治中心的研究热点, 其

背景资料

原发性肝癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发生率和死亡率很高。目前, 早期肝癌首选手术切除治疗, 中晚期肝癌采取综合治疗虽可以提高患者的生存率, 但仍不能有效降低肝癌的复发率。明确原发性肝癌的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点。

同行评议者

朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

■ 研发前沿

目前, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)如何促进肝癌发生、发展的机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索。后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 不同信号通路相互交叉的研究, 靶向药物的开发等可为明确肝癌的发生机制及治疗奠定基础。

中对活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)蛋白与肝癌相关性研究在国内还是很少的。ACK1被发现在多种类型的肿瘤中过表达, 并参与肿瘤的发生、发展, 成为目前肿瘤信号传导通路研究的热点。本文拟就ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关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: 肝癌; 活化的Cdc42结合蛋白激酶1; 转移; 肿瘤; 蛋白激酶B; 上皮间质转化

核心提要: 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)是一种非受体酪氨酸激酶, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究发现以ACK1为靶点, 可作用于肺癌、前列腺癌、乳腺癌的靶向抑制剂。目前, ACK1与肝癌的研究较少, 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于ACK1与肝癌的研究。

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农. 肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3853-3859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3853>

0 引言

原发性肝癌是世界范围内恶性程度最高的肿瘤之一, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位^[1-3]。目前由于肝癌的复发率高和早期转移的特点, 肝癌患者的预后仍然很差^[4,5]。肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多肿瘤类型的特定生物标志物, 这就加快了我们对各个肿瘤发病的分子机制的研究进展。研究^[6,7]发现, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)作为一种信号蛋白, 被发现在多种类型的肿瘤中过量激活。ACK1蛋白属于非受体酪氨酸激酶家族, 可特异性地结合Cdc42并抑制其GTP酶活性^[8]。

1 ACK1的分子结构和生化功能

ACK1基因编码的蛋白分子翻译后经剪切、酪氨酸磷酸化等修饰最终的分子全长为1038个氨基酸, 分子量约为140 kDa^[9,10]。ACK1分子由多个结构域组成, 至少包含8个主要的结构

域, 从氨基端到羧基端依次包含有: SAM结构域, 激酶或催化结构域, SH3结构域, GTP酶结合结构域(也叫做Cdc42结合结构域, CRIB结构域), 网格蛋白作用结构域, WW结构作用结构域, MIG6同源结构域[MHR, 也叫做表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合结构域], 泛素结合结构域(ubiquitin binding domain, UBD)。ACK1蛋白有着其特有的不同于其他酪氨酸激酶的结构特点: 其蛋白序列中SH3结构域位于激酶区的羧基侧, 而其他非受体酪氨酸激酶的蛋白序列中的SH3结构域通常位于激酶区的氨基侧^[11]。

ACK1作为酪氨酸激酶, 在细胞中主要行使着底物酪氨酸残基磷酸化的功能, 即催化底物蛋白的酪氨酸残基发生磷酸化, 在细胞信号传导通路中ACK1可将受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的信号传递给下游的效应蛋白。ACK1分子中MHR结构域的上游有一富含脯氨酸残基序列, 该氨基酸序列与SH3结构域中的蛋氨酸409残基相互作用, 促使MHR结构域与激酶结构域结合, 抑制激酶活性, 使ACK1处于失活态^[12-14]。当配体激活RTKs时, RTKs作用于ACK1的MHR结构域, 解除MHR对激酶的抑制作用, 使ACK1处于活化状态^[12,14,15]。ACK1还存在另外的激活方式, 近期研究^[16]发现, ACK1分子中SAM结构域含有膜向信号, 可促使ACK1定位于细胞膜, 同时ACK1分子对称同源二聚化, 最终使ACK1处于活化态。因此, ACK1可通过变构效应来改变自身激酶的活性, 使细胞迅速地适应周围环境的改变。

多个配体可以激活ACK1, 例如: 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), growth arrest specific gene 6, 调蛋白, 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和胰岛素, 提示ACK1是RTK信号的主要传导者^[9,10,17,18]。研究^[17]发现, EGFR调节ACK1激活的机制不仅揭示了EGFR通过磷酸化ACK1分子中的酪氨酸来激活ACK1, 并且还发现随着ACK1分子剂量的减少, EGFR分子自身的剂量也下降。这就说明了EGFR调节ACK1激活可以在维持ACK1的稳态中起作用, 反过来在EGF活化的细胞中ACK1也可以调节EGFR的量, 从而断开EGFR-ACK1信号通路。因此, 在细胞中通过SiRNA的方法来抑制ACK1的表达可抑制EGF诱导的

EGFR的降解^[19]. 细胞中EGFR与ACK1相互作用之间保持平衡状态, 是否存在其他的蛋白来补偿由ACK1导致的EGFR量的减少, 目前还不清楚. 在分子水平, ACK1分子中UBD结构域的缺失可抑制配体依赖的EGFR的降解, 提示ACK1可能通过UBD结构域来同时调节EGFR和ACK1自身的降解. 与这些结论一致, 泛素连接酶可抑制ACK1的表达. ACK1分子的保守PPXY内在序列与含有WW2和WW3结构的E3泛素连接酶Nedd4-2作用时, 可引起ACK1的聚泛素化和降解^[20]. ACK1与肿瘤抑制物WWOX相互作用时, 也是通过该序列与WWOX相互作用导致其聚泛素化和降解^[9,20]. 因此在肿瘤细胞中, ACK1与WWOX的相互作用可能妨碍ACK1与Nedd4-2的结合, 限制了ACK1的降解, 使ACK1的量处于稳定水平.

最近的研究^[21]发现, ACK1的UBD结构域可与自噬受体p62/SQSTM1相互作用, 提示ACK1与p62/SQSTM1, NBR1和Atg16L相互作用时可以诱导活化的EGFR降解. 还有研究^[22]发现, ACK1与SIAH泛素连接酶相互作用, 也可以诱导活化的EGFR降解. SIAH泛素连接酶可抑制肿瘤形成^[23]. 总之, 除了EGFR活化途径, 其他途径也可以诱导肿瘤形成.

2 ACK1在神经元细胞中的作用

在发育中的脑组织和成熟脑组织中ACK1的表达水平是很高的, 其中在海马回、新皮质和小脑中的表达水平是最高的^[24]. 随着这些研究的发现, 有研究又发现ACK1可以在神经突触中起作用, 神经冲动越活跃, 其细胞内的ACK1 mRNA的水平也越高. 在大脑发育增殖活跃的区域如脑室下区以及脑桥核与神经嵴起源的原始区域中, ACK1的表达显著升高, 提示其在大脑发育过程中的神经元细胞增殖和迁移的信号通路中可能发挥了重要作用^[25]. 神经营养因子刺激神经元时, ACK1可通过与Trk受体相互作用导致其自身激活, 进而激活AKT信号通路^[26]. 总之, 这些研究表明ACK1在神经营养因子信号传导, 神经纤维延伸和分支形成中起重要作用, 在大脑中ACK1的病理意义并不完全清楚, 直到有研究^[27]发现, 意大利Belgian家族3姐妹先天性癫痫和智能障碍, 被证实是常染色体隐性遗传, 并且可能与ACK1的基因突变有关. 经外显子测序证实是ACK1基因中V638M

纯合子错位突变. 和野生型ACK1蛋白不同, EGF配体治疗V638M突变蛋白没有诱导ACK1的降解, 主要是因为突变的ACK1不能结合E3泛素连接酶Nedd4-1和Nedd4-2. 这些研究表明V638M突变可使ACK1表达水平上调. 另外, 这些研究表面ACK1在先天性癫痫和智能障碍起某种作用, 具体起什么作用, 还需后续研究.

3 ACK1的致癌特性

ACK1蛋白的致癌特性的发现, 是通过研究激活的ACK1可促进不贴壁细胞生长和体内肿瘤的生长获得的^[9]. 自从有了这一发现, 在随后的一些研究中又发现, 异常激活的ACK1致癌特性至少存在3种机制: (1)RTK的持续活化进而持续活化ACK1; (2)ACK1基因扩增; (3)ACK1基因体细胞错位突变.

ACK1具有快速被激活的特点, 以酪氨酸的磷酸化作为活化标准, 生长因子刺激细胞时不仅表现出快速的活化RTKs, 也观察到ACK1的快速活化, 激活过程呈时间依赖性^[9,10,17]. 目前的研究发现, 细胞外信号调节ACK1的活化存在2种主要的机制: (1)RTKs直接激活ACK1; (2)细胞类型依赖性的特异性配体/RTK调节ACK1活化. 另外, 多个RTKs可与ACK1相互作用诱导其激活, 由于细胞类型不同, 各种细胞中ACK1活化的持续时间存在明显的差异^[9,10,17,28].

ACK1基因位于人染色体3q29. 基因测序提示在多种类型的肿瘤细胞中ACK1基因明显扩增, 并诱发ACK1 mRNA过表达, 通过基因扩增来激活ACK1属于RTK非依赖途径. 研究^[29-31]发现, ACK1基因扩增可见于宫颈癌, 卵巢癌, 肺鳞状细胞癌, 头颈部鳞状细胞癌, 乳腺癌, 前列腺癌和胃癌.

基因外显子测序表明肿瘤细胞中ACK1基因存在体细胞突变. ACK1的多种突变方式中, 已经明确的有71种错位突变、替换突变和10种无义突变. 错位突变中的4个R34L、R99Q、E346K和M409I被研究的比较透彻, 因为他们定位于ACK1的功能区域^[17]. 卵巢癌细胞中发现了ACK1-E346K突变, 表现出明显增高的ACK1自体活化特性^[14,17]. R34L编码的蛋白位于SAM结构域, R99Q和M409I编码的蛋白位于SH3结构域, 均表现出明显的ACK1自体活化特性. 总之, 不同于ACK1基因扩增可见于将

■ 相关报道

中南大学湘雅医院的专家研究发现过表达ACK1可促进肝细胞肝癌转移, 并预示较差的临床预后. ACK1是通过促进肝细胞上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)来促进其转移的, 下调ACK1表达, 肝癌细胞中EMT减弱, 转移性降低.

■创新盘点

以往的研究提示, ACK1与人类很多肿瘤存在相关性, 但与肝癌的报道较少. 本文从肝癌的发生、发展及治疗等方面分析其与ACK1之间存在的联系, 为明确肝癌的生物学行为提供了较为全面的理论依据.

近1/4的宫颈癌、卵巢癌和肺癌患者, *ACK1*中错位突变的频率明显更低, 因此认为在多种类型肿瘤中通过*ACK1*基因扩增的途径是激活ACK1的主要途径.

4 肿瘤细胞中ACK1通过调节AKT的活化来抗凋亡和促增殖

ACK1可以将细胞外的信号传导给位于细胞质和细胞核的效应器, 这一特性可以将他与其他非受体酪氨酸激酶区别开来. 之前已经论述了ACK1在细胞中所起的作用和与细胞内多种共作用蛋白之间的关系. 因此我们仔细论述ACK1与下游效应器AKT之间的关系.

AKT分子主要以苏氨酸、丝氨酸残基磷酸化的方式被激活. AKT激活的主要通路是RTK/PI3K, 该通路的激活机制是: AKT先募集到细胞膜上, 然后AKT分子中的PH结构域与PIP3结合, 随后AKT中苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, 进而诱发AKT激活^[32-34]. 最近的研究发现了AKT激活的新通路, 该通路是非依赖PIP3和PI3K的, 但是需要与非受体酪氨酸激酶相作用. 研究发现ACK1可直接与致癌因子AKT相互作用, 并使AKT酪氨酸176磷酸化. 酪氨酸176磷酸化的AKT选择性地结合于细胞质膜上的磷脂或磷脂酸, 随后苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, AKT被激活^[17]. 活化的AKT转入细胞核, 进而抑制促凋亡基因和细胞周期停滞基因表达, 促进细胞有丝分裂, 起抑制细胞凋亡, 促进增殖作用^[7,17,35]. *ACK1*基因E346K体细胞突变也可以刺激AKT酪氨酸176磷酸化, 并激活AKT, 提示肿瘤细胞在致癌因子ACK1主导下可避开被抑制的RTK/PI3K依赖的AKT激活通路.

除了激活AKT途径, ACK1也可以通过与其他细胞存活途径来抑制细胞凋亡. 例如, 最近的研究^[36]发现果蝇中ACK1具有有效的抗凋亡特性, ACK1通过与2个效应蛋白相互作用来促进增殖基因和抗凋亡基因转录, 这2个蛋白是Drk(果蝇同源的GRB2)和yorkie, 一种转录调节辅激活物.

5 肝癌细胞中过表达ACK1促进转移并提示较差的临床预后

Lei等^[37]首先通过cDNA基因芯片筛查孤立性大肝癌(SLHCC, 单个结节, 肿瘤直径>5 cm)

和结节性肝癌(NHCC, 结节数≥2个), 结果提示肝癌组织中ACK1的表达水平明显高于癌旁正常肝组织. 随后他们又用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative, qRT-PCR)证实了这一结论, 并用免疫组织化学的方法证实ACK1蛋白主要分布于细胞质. 总之, 在肝癌细胞中ACK1是过表达的.

Xie等^[38]应用qRT-PCR和免疫组织化学的方法分析150例肝癌患者手术切除标本中肝癌组织和癌旁组织ACK1的表达水平, 并将ACK1的表达水平与对应患者的临床病理特点作统计分析, 发现ACK1的表达水平与肿瘤的病理分级、数量、血管侵犯和TNM分期是正相关的, 而与患者的性别、年龄、HBsAg、甲胎蛋白、肿瘤数量、肝硬化和肿瘤包膜无明显的相关性. 他们又对患者进行了随访分析, 发现高ACK1表达组患者总体生存期和无病生存期明显低于低ACK1表达组患者. Lei等^[37]也用相似的方法发现了这一结论. 还有研究^[39]发现肝癌患者中ACK1过表达预示着肿瘤复发和较差的生存期. 因此, 我们认为过表达提示肝癌患者较差的临床预后.

肝癌的早期转移特性是导致其恶性程度高的原因之一^[5]. 研究发现ACK1参与了整合素介导的黑色素瘤细胞迁移. 整合素能够刺激黑色素瘤中的MCSP与ACK1结合并使之活化, 活化的ACK1与MCSP和Cdc42组成一个复合物, 该复合物又进一步募集p130cas并使之发生酪氨酸磷酸化激活, 从而促使黑色素瘤细胞发生运动迁移^[40]. Lei等^[37]首先检测转移能力不同的3种肝癌SHCC(小肝癌, 直接≤5 cm)、SLHCC和NHCC细胞中ACK1的表达水平, 发现转移能力最高的NHCC表达ACK1的水平是最高的. 随后他们又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肝脏成瘤实验, 发现和对照组相比, 下调ACK1表达的肝癌细胞株肝脏成瘤的直径要小并且成瘤结节数目要少. 随后又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肺转移实验, 发现下调ACK1表达后, 肺转移率更低并且转移结节数目更少.

上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为是导致肿瘤细胞转移的重要机制之一^[41-43]. EMT是指在某些生理和病理状况下, 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征^[44]. 上皮细胞具

有极性并通过细胞间的桥连而紧密相连, 从而防止细胞的移动. 相反, 间质细胞之间没有稳定的连接, 且具有收缩和运动的能力. 在EMT的过程中, 上皮细胞获得间质细胞样特征, 失去彼此间的连接, 从而容易从原发部位脱落. EMT的主要分子特征为上皮细胞标志物表达的下调和间质细胞标志物表达的上调^[45]. 目前的研究^[45]发现EMT广泛存在于多种上皮来源的肿瘤中, 如卵巢癌、乳腺癌、口腔癌、食管癌、鼻咽癌以及直肠癌等, 且与肿瘤细胞的原位浸润和远处转移有密切关系. 最近的研究发现ACK1可能在EMT的过程中亦发挥一定的作用. 研究发现过表达ACK1后, 肝癌细胞中上皮细胞标志物如E-cadherin明显减少, 但是其细胞中检测到vimentin、fibronectin和N-cadherin等间质细胞标志物则显著增加, 提示ACK1可能参与了肝癌细胞的EMT. 该研究还发现ACK1通过磷酸化AKT丝氨酸473途径来激活AKT, 而不是磷酸化AKT苏氨酸308途径. 总之, 该研究认为肝癌细胞中ACK1可以通过激活AKT信号通路来促进EMT, 并进一步促进肝癌的转移. 肝癌细胞中ACK1是否可以通过其他途径来促进肝癌的转移, 目前还不明确.

6 ACK1小分子抑制剂

肝癌的治疗, 目前仍然首选手术切除治疗, 缺少有效的化疗药物. 肝癌细胞中过表达ACK1可促进肿瘤增殖、转移、侵袭^[37,38], 开发针对肝癌细胞中ACK1特异性抑制剂, 对于肝癌的治疗具有重大意义. 此前已有学者^[46]详细综述了多个ACK1小分子抑制剂的. 在众多ACK1抑制剂中, 已经在体外和体内评估对ACK1具有抑制效应的是达沙替尼和AIM-100. 达沙替尼不仅抑制ACK1磷酸化, 也抑制他的底物AR(雄激素受体)酪氨酸磷酸化, KDM3A酪氨酸磷酸化^[47,48]. 然而, 由于达沙替尼作用于多个酪氨酸激酶靶点, 很难说明他的激酶抑制效果是特异性地针对ACK1的, 因此限制了他体内靶向抗癌的应用. 最近的报告^[49]显示, 伯舒替尼, 属于小分子激酶抑制剂, 能够靶向抑制KRAS突变的非小细胞肺癌细胞中Src和ACK1活性.

相对于达沙替尼和伯舒替尼, AIM-100被认为是特异性最好的ACK1抑制剂^[18,35,47,50,51]. 在乳腺癌和前列腺癌中, ACK1通过RTK的激

活而活化, 或者通过体细胞突变而自动活化, AIM-100可特异性地抑制AKT酪氨酸176磷酸化和AR酪氨酸267磷酸化^[18,35,51]. 尽管他有抑制肿瘤细胞增殖的能力, 由于他的水溶性差, 一直限制了他的临床应用.

7 结论

ACK1作为一个具有强大功能的非受体酪氨酸激酶在肝癌的生长和转移中发挥了十分重要的作用. 然而, ACK1在肝癌组织中表达上调的机制, 其表达与肝癌患者的预后及临床病理特征的关系尚有待进一步的研究加以阐明, 其在肝癌中的作用及其机制尚未完全清晰和统一. 我们相信, 深入研究ACK1在肝癌发病的分子机制及其与预后的关系, 将有望为肝癌的防治提供一个新的诊断、预后标志物和一个潜在的治疗靶点.

8 参考文献

- 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]
- Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, He J. Cancer incidence and mortality in china, 2007. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 1-8 [PMID: 23359628 DOI: 10.1007/s11670-012-0001-6]
- Nishikawa H, Osaki Y, Endo M, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N. Comparison of standard-dose and half-dose sorafenib therapy on clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in field practice: A propensity score matching analysis. *Int J Oncol* 2014; 45: 2295-2302 [PMID: 25230744 DOI: 10.3892/ijo.2014.2654]
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- Han S, Han L, Yao Y, Sun H, Zan X, Liu Q. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via the activation of FAK-MMP9 signaling. *Oncol Rep* 2014; 31: 641-648 [PMID: 24284889 DOI: 10.3892/or.2013.2872]
- Mahajan K, Mahajan NP. Shepherding AKT and androgen receptor by Ack1 tyrosine kinase. *J Cell Physiol* 2010; 224: 327-333 [PMID: 20432460 DOI: 10.1002/jcp.22162]
- Mahajan K, Mahajan NP. PI3K-independent AKT activation in cancers: a treasure trove for novel therapeutics. *J Cell Physiol* 2012; 227: 3178-3184 [PMID: 22307544 DOI: 10.1002/jcp.24065]
- Manser E, Leung T, Salihuddin H, Tan L, Lim L. A non-receptor tyrosine kinase that inhibits the GTPase activity of p21cdc42. *Nature* 1993; 363: 364-367 [PMID: 8497321]

应用要点

ACK1与肝癌的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性. 因此, 抑制ACK1及明确ACK1在肝癌中的调节机制将为肝癌的治疗提供新方向.

■名词解释

上皮间质转化(EMT): 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征, 上皮细胞标志物有: α -E-Cadherin、 α - α -Catenin、 α - β -catenin、 α - γ -Catenin和 α - β -actin, 间质细胞标志物有: frbronectin和 α -SMA.

- 9 Mahajan NP, Whang YE, Mohler JL, Earp HS. Activated tyrosine kinase Ack1 promotes prostate tumorigenesis: role of Ack1 in polyubiquitination of tumor suppressor Wwox. *Cancer Res* 2005; 65: 10514-10523 [PMID: 16288044]
- 10 Mahajan NP, Liu Y, Majumder S, Warren MR, Parker CE, Mohler JL, Earp HS, Whang YE. Activated Cdc42-associated kinase Ack1 promotes prostate cancer progression via androgen receptor tyrosine phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8438-8443 [PMID: 17494760]
- 11 Yokoyama N, Miller WT. Biochemical properties of the Cdc42-associated tyrosine kinase ACK1. Substrate specificity, autophosphorylation, and interaction with Hck. *J Biol Chem* 2003; 278: 47713-47723 [PMID: 14506255]
- 12 Gajiwala KS, Maegley K, Ferre R, He YA, Yu X. Ack1: activation and regulation by allostery. *PLoS One* 2013; 8: e53994 [PMID: 23342057 DOI: 10.1371/journal.pone.0053994]
- 13 Prieto-Echagüe V, Miller WT. Regulation of ack-family nonreceptor tyrosine kinases. *J Signal Transduct* 2011; 2011: 742372 [PMID: 21637378 DOI: 10.1155/2011/742372]
- 14 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Craddock BP, Brown DA, Miller WT. Cancer-associated mutations activate the nonreceptor tyrosine kinase Ack1. *J Biol Chem* 2010; 285: 10605-10615 [PMID: 20110370 DOI: 10.1074/jbc.M109.060459]
- 15 Lin Q, Wang J, Childress C, Yang W. The activation mechanism of ACK1 (activated Cdc42-associated tyrosine kinase 1). *Biochem J* 2012; 445: 255-264 [PMID: 22553920 DOI: 10.1042/BJ20111575]
- 16 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Brown DA, Miller WT. Regulation of Ack1 localization and activity by the amino-terminal SAM domain. *BMC Biochem* 2010; 11: 42 [PMID: 20979614 DOI: 10.1186/1471-2091-11-4]
- 17 Mahajan K, Coppola D, Challa S, Fang B, Chen YA, Zhu W, Lopez AS, Koomen J, Engelman RW, Rivera C, Muraoka-Cook RS, Cheng JQ, Schönbrunn E, Sebti SM, Earp HS, Mahajan NP. Ack1 mediated AKT/PKB tyrosine 176 phosphorylation regulates its activation. *PLoS One* 2010; 5: e9646 [PMID: 20333297 DOI: 10.1371/journal.pone.0009646]
- 18 Mahajan K, Challa S, Coppola D, Lawrence H, Luo Y, Gevariya H, Zhu W, Chen YA, Lawrence NJ, Mahajan NP. Effect of Ack1 tyrosine kinase inhibitor on ligand-independent androgen receptor activity. *Prostate* 2010; 70: 1274-1285 [PMID: 20623637 DOI: 10.1002/pros.21163]
- 19 Shen F, Lin Q, Gu Y, Childress C, Yang W. Activated Cdc42-associated kinase 1 is a component of EGF receptor signaling complex and regulates EGF receptor degradation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 732-742 [PMID: 17182860]
- 20 Chan W, Tian R, Lee YF, Sit ST, Lim L, Manser E. Down-regulation of active ACK1 is mediated by association with the E3 ubiquitin ligase Nedd4-2. *J Biol Chem* 2009; 284: 8185-8194 [PMID: 19144635 DOI: 10.1074/jbc.M806877200]
- 21 Jones S, Cunningham DL, Rappoport JZ, Heath JK. The non-receptor tyrosine kinase Ack1 regulates the fate of activated EGFR by inducing trafficking to the p62/NBR1 pre-autophagosome. *J Cell Sci* 2014; 127: 994-1006 [PMID: 24413169 DOI: 10.1242/jcs.136895]
- 22 Buchwald M, Pietschmann K, Brand P, Günther A, Mahajan NP, Heinzel T, Krämer OH. SIAH ubiquitin ligases target the nonreceptor tyrosine kinase ACK1 for ubiquitinylation and proteasomal degradation. *Oncogene* 2013; 32: 4913-4920 [PMID: 23208506 DOI: 10.1038/onc.2012.515]
- 23 Krämer OH, Stauber RH, Bug G, Hartkamp J, Knauer SK. SIAH proteins: critical roles in leukemogenesis. *Leukemia* 2013; 27: 792-802 [PMID: 23038274 DOI: 10.1038/leu.2012.284]
- 24 Ureña JM, La Torre A, Martínez A, Lowenstein E, Franco N, Winsky-Sommerer R, Fontana X, Casaroli-Marano R, Ibáñez-Sabio MA, Pascual M, Del Rio JA, de Lecea L, Soriano E. Expression, synaptic localization, and developmental regulation of Ack1/Pyk1, a cytoplasmic tyrosine kinase highly expressed in the developing and adult brain. *J Comp Neurol* 2005; 490: 119-132 [PMID: 16052498]
- 25 La Torre A, del Rio JA, Soriano E, Ureña JM. Expression pattern of ACK1 tyrosine kinase during brain development in the mouse. *Gene Expr Patterns* 2006; 6: 886-892 [PMID: 16750431]
- 26 La Torre A, del Mar Masdeu M, Cotrufo T, Moubarak RS, del Río JA, Comella JX, Soriano E, Ureña JM. A role for the tyrosine kinase ACK1 in neurotrophin signaling and neuronal extension and branching. *Cell Death Dis* 2013; 4: e602 [PMID: 23598414 DOI: 10.1038/cddis.2013.99]
- 27 Hitomi Y, Heinzen EL, Donatello S, Dahl HH, Damiano JA, McMahon JM, Berkovic SF, Scheffer IE, Legros B, Rai M, Weckhuysen S, Suls A, De Jonghe P, Pandolfo M, Goldstein DB, Van Bogaert P, Depondt C. Mutations in TNK2 in severe autosomal recessive infantile onset epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 74: 496-501 [PMID: 23686771 DOI: 10.1002/ana.23934]
- 28 Galisteo ML, Yang Y, Ureña J, Schlessinger J. Activation of the nonreceptor protein tyrosine kinase Ack by multiple extracellular stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9796-9801 [PMID: 16777958]
- 29 van der Horst EH, Degenhardt YY, Strelow A, Slavin A, Chinn L, Orf J, Rong M, Li S, See LH, Nguyen KQ, Hoey T, Wesche H, Powers S. Metastatic properties and genomic amplification of the tyrosine kinase gene ACK1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15901-15906 [PMID: 16247015]
- 30 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1/TNK2 tyrosine kinase: An emerging target for cancer therapeutics. *AACR Education Book* 2014; 2014: 97-102 [DOI: 10.1158/AACR.EDB-14-6109]
- 31 Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 189-197 [PMID: 24178904 DOI: 10.1002/jso.23482]
- 32 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717]
- 33 Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors

- at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005; 24: 7410-7425 [PMID: 16288288]
- 34 Huang H, Tindall DJ. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci* 2007; 120: 2479-2487 [PMID: 17646672]
 - 35 Mahajan K, Coppola D, Chen YA, Zhu W, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1 tyrosine kinase activation correlates with pancreatic cancer progression. *Am J Pathol* 2012; 180: 1386-1393 [PMID: 22322295 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.028]
 - 36 Schoenherr JA, Drennan JM, Martinez JS, Chikka MR, Hall MC, Chang HC, Clemens JC. Drosophila activated Cdc42 kinase has an anti-apoptotic function. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002725 [PMID: 22615583 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002725]
 - 37 Lei X, Li YF, Chen GD, Ou DP, Qiu XX, Zuo CH, Yang LY. Ack1 overexpression promotes metastasis and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 40622-40641 [PMID: 26536663 DOI: 10.18632/oncotarget.5872]
 - 38 Xie B, Zen Q, Wang X, He X, Xie Y, Zhang Z, Li H. ACK1 promotes hepatocellular carcinoma progression via downregulating WWOX and activating AKT signaling. *Int J Oncol* 2015; 46: 2057-2066 [PMID: 25738261 DOI: 10.3892/ijo.2015.2910]
 - 39 Wang B, Xu T, Liu J, Zang S, Gao L, Huang A. Overexpression of activated Cdc42-associated kinase1 (Ack1) predicts tumor recurrence and poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 787-792 [PMID: 25445114 DOI: 10.1016/j.prp.2014.09.014]
 - 40 Eisenmann KM, McCarthy JB, Simpson MA, Keely PJ, Guan JL, Tachibana K, Lim L, Manser E, Furcht LT, Iida J. Melanoma chondroitin sulphate proteoglycan regulates cell spreading through Cdc42, Ack-1 and p130cas. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 507-513 [PMID: 10587647]
 - 41 Chang RM, Yang H, Fang F, Xu JF, Yang LY. MicroRNA-331-3p promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting PH domain and leucine-rich repeat protein phosphatase. *Hepatology* 2014; 60: 1251-1263 [PMID: 24825302 DOI: 10.1002/hep.27221]
 - 42 Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 1031-1034 [PMID: 20335655 DOI: 10.1172/JCI42615]
 - 43 Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 10697-10711 [PMID: 25986923]
 - 44 Hay ED. The extracellular matrix in development and regeneration. An interview with Elizabeth D. Hay. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 687-694 [PMID: 15558460]
 - 45 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386]
 - 46 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase: targeted inhibition to block cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 2013; 338: 185-192 [PMID: 23597703 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.04.004]
 - 47 Mahajan K, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase interacts with histone demethylase KDM3A to regulate the mammary tumor oncogene HOXA1. *J Biol Chem* 2014; 289: 28179-28191 [PMID: 25148682 DOI: 10.1074/jbc.M114.584425]
 - 48 Liu Y, Karaca M, Zhang Z, Gioeli D, Earp HS, Whang YE. Dasatinib inhibits site-specific tyrosine phosphorylation of androgen receptor by Ack1 and Src kinases. *Oncogene* 2010; 29: 3208-3216 [PMID: 20383201 DOI: 10.1038/onc.2010.103]
 - 49 Tan DS, Haaland B, Gan JM, Tham SC, Sinha I, Tan EH, Lim KH, Takano A, Krisna SS, Thu MM, Liew HP, Ullrich A, Lim WT, Chua BT. Bosutinib inhibits migration and invasion via ACK1 in KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 13 [PMID: 24461128 DOI: 10.1186/1476-4598-13-13]
 - 50 DiMauro EF, Newcomb J, Nunes JJ, Bemis JE, Boucher C, Buchanan JL, Buckner WH, Cheng A, Faust T, Hsieh F, Huang X, Lee JH, Marshall TL, Martin MW, McGowan DC, Schneider S, Turci SM, White RD, Zhu X. Discovery of 4-amino-5,6-biaryl-furo[2,3-d]pyrimidines as inhibitors of Lck: development of an expedient and divergent synthetic route and preliminary SAR. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2305-2309 [PMID: 17280833]
 - 51 Mahajan K, Coppola D, Rawal B, Chen YA, Lawrence HR, Engelman RW, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1-mediated androgen receptor phosphorylation modulates radiation resistance in castration-resistant prostate cancer. *J Biol Chem* 2012; 287: 22112-22122 [PMID: 22566699 DOI: 10.1074/jbc.M112.357384]

同行评价

本文综述了ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关的研究进展。研究ACK1对肝癌侵袭、转移等生物学行为的调节作用,对于肝癌的发生、发展机制及治疗,具有重要的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



非酒精性脂肪性肝病研究进展

张莉, 张福奎

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为全球范围内最常见的慢性肝病, 其风险因素为高脂肪高热量的膳食结构和久坐少动的生活方式所致的代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其组分, 与肝硬化和肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率及死亡率增加有关, 更重要的是, NAFLD使2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加。

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成。

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院; 北京市石景山医院消化内科. www.hhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-04-29

修回日期: 2016-05-21

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-09-28

Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. www.hhh9688@163.com

Received: 2016-04-29

Revised: 2016-05-21

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-09-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease

worldwide. It is related with increased morbidity and mortality of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC); however, its main health implications are increased risks of developing type 2 diabetes (T2D), cardiovascular diseases and malignancies. This paper reviews the advances in research of NAFLD in terms of epidemiology, risk factors, assessment of disease progression and risks for combined cardiovascular diseases and/or T2D as well as management.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Risk factor; Epidemiology; Assessment; Management

Zhang L, Zhang FK. Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3860-3869 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3860.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3860>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全世界最常见的肝脏疾病, 与肝硬化和肝细胞肝癌的发病率及死亡率增加有关, 然而, 其对健康的主要影响为导致2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加。本文对NAFLD的流行病学、风险因素、疾病进展及合并心血管疾病和/或T2D的风险评估以及治疗的最新研究进展进行综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

■同行评议者

汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 风险因素; 流行病学; 评估; 管理

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病的风险因素为代谢综合征及其组分, 对疾病进展进行准确评估以及对心血管疾病和2型糖尿病风险进行分层管理非常重要, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术。

张莉, 张福奎. 非酒精性脂肪性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3860-3869 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3860.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3860>

0 引言

随着肥胖和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的流行, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为发达国家和地区最常见的慢性肝病, 全球和我国大陆的NAFLD患病率分别约为25%和20%^[1,2]。根据临床和组织学表现, NAFLD可分为非酒精性单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎, 后者可进展为肝硬化甚至肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 然而, NAFLD对健康的主要影响为导致2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加。本文对NAFLD的流行病学、风险因素、疾病进展及合并心血管疾病和/或T2D的风险评估以及治疗的最新研究进展进行综述。

1 流行病学

世界范围内, NAFLD已经成为最常见的慢性肝病, 多数患者存在肥胖(特别是中心性肥胖)以及与肥胖相关的T2D、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等疾病, 即存在MS及其组分。

总共纳入86项研究, 包括22个国家8515431例患者的一项荟萃分析结果表明, NAFLD的总体患病率为25.24%, 与NAFLD有关的代谢合并征包括肥胖、T2D、高脂血症、高血压和MS。NASH患者中, 肝纤维化进展比例为40.76%, HCC发生率为0.44/(1000人·年), 肝脏特异性死亡率和总死亡率分别为15.44/(1000人·年)和25.56/(1000人·年)^[1]。

我国大陆人群的NAFLD患病率约为20%^[2]。香港两项研究^[3,4]也表明NAFLD呈高度流行,

其中一项研究^[3]对2493例志愿者进行综合问卷调查、血液化验、腹部超声和瞬时弹性成像检查, NAFLD的患病率高达42%。另外一项研究^[4]应用质子-磁共振波谱分析, 对来自社区的565例参与者进行肝内甘油三酯含量的检测, 随访中位数时间47 mo后, 有78例参与者(13.8%)新发脂肪肝, 其中16例为中度至重度脂肪变。该组人群在3-5年的NAFLD发生率为13.5%, 每年的NAFLD发生率为3.4%, 基线时患有MS是罹患脂肪肝的最强预测因素。

2 风险因素

目前常用的体质质量指数(body mass index, BMI)并不能对身体脂肪和肌肉以及内脏和皮下脂肪进行区别, 肌肉质量较低但身体脂肪较高者仍有可能为BMI正常。这些正常体质量的肥胖患者具有下列特征: 身体脂肪含量较高, 肌肉质量较低, 存在内脏肥胖, 甘油三酯水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-C, HDL-C)水平降低, 对胰岛素的敏感性降低, 同样具有发生T2D、高血压和心血管疾病的高风险。研究^[5,6]表明, 非肥胖人群中的NAFLD患病率为20%左右, BMI较高、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})水平较高、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高铁蛋白血症以及PNPLA3 G等位基因为非肥胖个体患有NAFLD的独立风险因素。

与外周肥胖者相比, 内脏肥胖个体更易罹患NAFLD, 内脏脂肪量与NAFLD呈显著相关性^[7]。韩国一项横断面研究^[8]表明, 肌肉减少症可独立于肥胖和MS, 显著增加NAFLD和进展期纤维化的发生风险。

高脂肪高热量膳食结构是NAFLD的风险因素, 然而, 一项研究^[9]对接受常规健康检查的615例僧人进行回顾性分析表明, 这一长期素食人群与匹配对照人群的NAFLD患病率差异并无显著性(29.90% vs 25.05%, $P = 0.055$), 因此, 长期素食对脂肪肝可能并无保护作用。

经常饮用含糖饮料是NAFLD的显著风险因素。一项研究^[10]对2634例参与者进行分析表明, 经常饮用含糖饮料与通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)测量肝脏衰减诊断脂肪性肝病的风险增加有关。不饮用含糖饮料、饮用1份/mo-<1份/wk、1份/wk-<1份/d和≥1份/d的参与者患有脂肪性肝病的比

■ 研究前沿

对NAFLD患者中的非酒精性脂肪性肝炎和纤维化进行准确评估以及对患者合并心血管疾病和/或T2D的风险进行分层和管理非常重要, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术。

■ 创新盘点

应用多种无创性生物指标或影像学检测技术以及多种因素建立的评分系统, 有助于准确评估NAFLD患者的疾病进展, 亟需加强对患者合并心血管疾病和/或T2D风险的管理。目前, 对NAFLD的治疗措施仍然是以生活方式干预为主, 临床试验表明一些治疗药物具有应用前景。

值比(odds ratio, OR)分别为1、1.16, 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.88-1.54、1.32(95%CI: 0.93-1.86)和1.61(95%CI: 1.04-2.49)(趋势检验, $P = 0.04$), 饮用含糖饮料与丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平也呈正相关(趋势检验, $P = 0.007$)。一项系统评价和荟萃分析^[11]也证实, 饮用含糖汽水与NAFLD存在显著相关性: 饮用含糖汽水者患有NAFLD的合并相对危险度(relative risk, RR)为1.53(95%CI: 1.34-1.75, $I^2 = 0$), 限于具有校正分析的研究时, 饮用含糖汽水者患有NAFLD的合并RR为1.55(95%CI: 1.36-1.78, $I^2 = 0$)。

法国一项研究^[12]表明, 缺乏体力活动可不依赖于脂肪量, 使正常体质量女性的血浆ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)和细胞角蛋白18等NAFLD指标升高(均 $P < 0.05$), 经常锻炼则可以限制这些指标的升高。韩国一项研究^[13]也表明, 久坐和缺乏体力活动与NAFLD的患病率正相关, 与静坐时间为 < 5 h/d者相比, 静坐时间为5-9 h/d和 ≥ 10 h/d者的NAFLD患病率比分别为1.04(95%CI: 1.02-1.07)和1.09(95%CI: 1.06-1.11)(趋势检验, $P < 0.001$), 在BMI < 23 kg/m²的参与者中, 仍然观察到这些关联。

除了饮食和体力活动之外, NAFLD还可能与生活方式的其他方面有关。意大利一项研究^[14]表明, 除了BMI较高和久坐的生活方式之外, 穿衣服较实际尺寸大、缺乏睡眠和每日进餐次数较少, 均与年轻人患有NAFLD的风险增加有关。日本一项研究^[15]表明, 每日睡眠时间为 ≤ 4 h、5-6 h、7-8 h和 ≥ 9 h成人女性的NAFLD患病率分别为19.3%、13.5%、11%和8%($P = 0.003$)。芬兰一项研究^[16]表明, 成人经常看电视(≥ 3 h/d)与 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)水平和脂肪肝指数较高有关(均 $P < 0.02$), 使脂肪肝的风险增加2.3倍(95%CI: 1.2-4.5)。

血清尿酸(uric acid, UA)水平升高或可作为NAFLD的风险因素。一项研究^[17]表明, 82608例成人参与者的血清UA和ALT水平升高之间呈显著正相关, 具有量效关系, 对潜在混杂因素进行控制后, UA和ALT水平升高之间仍然保持相关性(最高四分位数和最低四分位数相比的风险比: 2.10, 95%CI: 1.93-2.29)。一项荟萃分析^[18]证实, 血清UA水平升高是MS和NAFLD的

风险因素, 血清UA水平每升高1 mg/dL, 导致NAFLD的风险增加21%。

我国一项研究^[19]表明, 中老年人群的全血黏度(whole blood viscosity, WBV)增加与IR及NAFLD有关, 与WBV水平为最低四分位数的成人相比, 最高四分位数者的NAFLD患病率显著较高(校正的HR: 1.77, 95%CI: 1.48-2.13)。

NAFLD的诊断必须除外过量饮酒, 适量饮酒的定义一般为: 男性和女性饮用酒精分别 < 20 g/d(140 g/wk)和10 g/d(70 g/wk)。日本两项研究^[20,21]表明, 少量饮酒可以保护机体不易罹患脂肪肝, 尤其是对男性的保护作用更为明显。

3 疾病评估

许多研究关注于如何应用无创性生物指标、影像学检测以及多个因素建立的评分系统, 对NAFLD患者的NASH和纤维化进行评估。

血清ALT、AST和GGT等肝酶水平是最常用的NAFLD替代指标。我国一项研究^[22]表明, 肥胖成人的血清ALT水平与IHTG含量独立相关, 可作为NAFLD程度的预测指标。美国一项研究^[23]也表明, NAFLD患者的脂肪组织IR程度和IHTG含量是血浆转氨酶水平升高的主要决定因素, ALT升高者的脂肪变程度更重($P < 0.0001$)。

日本一项研究^[24]表明, TG/HDL-C升高是发生NAFLD的风险因素, 男性和女性的校正OR分别为1.55(95%CI: 1.35-1.77, $P < 0.0001$)和2.72(95%CI: 1.88-3.95, $P < 0.0001$)。

以往通常认为NAFL患者病情进展缓慢, 然而, 近期两项研究^[25,26]表明, 相当比例的NAFLD患者数年内即可发生肝纤维化进展。一项研究^[25]纳入35例NAFLD患者, 6.4年 ± 0.8 年后再次肝活检, 13例患者发生NAFLD活动度评分恶化, 18例患者发生肝纤维化进展, 其中2例已经进展至肝硬化, 无1例患者发生肝纤维化逆转, 血清AST和GGT水平升高是与NAFLD活动度评分恶化相关的风险因素。另外一项研究^[26]纳入接受连续肝活检的108例NAFLD患者, 中位数间隔6.6(范围: 1.3-22.6年)后, 45例(42%)患者发生了肝纤维化进展, 基线时诊断为NAFL/NASH者发生肝纤维化进展的比例并无显著性差异(37% vs 43%, $P = 0.65$), 患有糖尿病为NAFLD发生纤维化进展的风险因素($P = 0.005$)。

许多研究应用多个因素建立评分系统, 对NAFLD的疾病进展进行评估。一项研究^[27]应用AST水平、BMI、血小板计数、T2D和高血压等常规变量以及铁蛋白水平, 建立的评分系统用于预测NAFLD患者NASH风险的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)为0.81(95%CI: 0.76-0.86)。一项研究^[28]表明, NAFLD患者存在进展期肝纤维化(纤维化2期和3期)的风险因素包括: 年龄、血小板计数、红细胞计数/分布宽度比值以及血清内脂素和组织多肽特异性抗原水平, 基于这些变量建立的评分系统对检出进展期肝纤维化具有较高的灵敏度和特异性。另外一项研究^[29]应用IV型胶原7S、血小板计数、AST及ALT等指标建立的评分系统, 可准确预测NASH患者的肝纤维化分期, 用于预测进展期纤维化(分期 ≥ 3)的AUROC为0.909(95%CI: 0.847-0.970, $P < 0.001$), 优于其他几种纤维化评分系统。

尽管AST/ALT比值升高通常用作NAFLD患者进展期纤维化的替代指标, 美国一项研究^[30]表明, 患者年龄对AST/ALT比值用于预测进展期纤维化的能力具有影响, 随着年龄增加, ALT水平逐渐降低, 而AST水平保持稳定, 导致AST/ALT比值升高, 有相当高比例的无进展期纤维化老年患者为AST/ALT比值 ≥ 1 。

一项研究^[31]表明, NAFLD患者的血清穿透素-2(pentraxin-2, PTX-2)水平显著降低, 进展期肝纤维化患者进一步降低, 血清PTX-2水平用于诊断NAFLD以及伴进展期纤维化的AUROC分别为0.84(95%CI: 0.71-0.97)和0.77(95%CI: 0.65-0.90)。另外一项研究^[32]表明, NAFLD患者较对照组的血浆穿孔素-3(pentraxin-3, PTX-3)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平显著升高, NASH亚组较非NASH亚组的PTX-3和TNF- α 水平显著升高, 血浆PTX-3水平与NAFLD活动度评分、纤维化分期和脂肪变分级显著相关。

美国一项研究^[33]表明, 二维-磁共振弹性成像(2 dimension-magnetic resonance elastography, 2D-MRE)可作为无创手段, 用于准确预测NAFLD患者的进展期肝纤维化(AUROC: 0.924, $P < 0.0001$)。采用 > 3.63 kPa的阈值, 2D-MRE用于预测NAFLD患者存在进展期肝纤维化的敏感度和特异度分别为0.86(95%CI:

0.65-0.97)和0.91(95%CI: 0.83-0.96), 阳性预测值和阴性预测值分别为0.68(95%CI: 0.48-0.84)和0.97(95%CI: 0.91-0.99)。

4 心血管疾病和糖尿病风险评估

心血管疾病和NAFLD具有共同的风险因素, 包括不健康的生活方式、IR、中心性肥胖以及T2D、血脂异常和高血压等, 应该对NAFLD患者进行心血管疾病的风险分层和管理。

一项研究^[34]表明, NAFLD患者的肝脏脂肪含量与MS的风险独立相关, 肝脏脂肪含量高于中位数的NAFLD患者更可能患有腹部肥胖, HDL-C水平更低, TG和空腹血糖水平更高, 患有MS的风险更高。

此外, 肝脂肪变与之前非致死性心肌梗塞、卒中、短暂性缺血发作、心力衰竭或外周动脉疾病等临床心血管疾病的预后存在相关倾向, 并且与冠状动脉钙化和腹部动脉钙化显著相关^[35]。一项荟萃分析^[36]表明, 成人和儿童NAFLD患者的颈动脉内膜中层厚度增加, 并且成人NAFLD患者的颈动脉斑块患病率增加。另外一项研究^[37]也表明NAFLD和高风险的冠状动脉斑块存在相关性, NAFLD患者更常见正性重构、CT衰减 < 30 HU、餐巾环征、点状钙化等高风险冠状动脉斑块的特征(59.3% vs 19.0%, $P < 0.001$), NAFLD与是高风险冠状动脉斑块的独立风险因素(OR = 2.13, 95%CI: 1.18-3.85)。

意大利一项研究^[38]表明, 跨膜蛋白6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)E167K变体携带者更容易患有NASH(OR = 1.84, 95%CI: 1.23-2.79)和进展期肝纤维化(OR = 2.08, 95%CI: 1.20-3.55), 然而, 血脂水平更低($P < 0.05$), 颈动脉斑块(OR = 0.49, 95%CI: 0.25-0.94)或心血管事件的发生风险更低(HR = 0.61, 95%CI: 0.39-0.95)。研究者认为, TM6SF2 E167K变体携带者分泌极低密度脂蛋白的能力降低, 对肝脏有害, 但是, 体内的循环脂质较低, 从而可降低动脉粥样硬化的发生风险。

一项研究^[39]提示NAFLD可能与亚临床心肌损伤存在关联: 在无饮酒增加的情况下, 较高的ALT、AST和GGT等肝酶水平与高灵敏度心肌肌钙蛋白T浓度可检出(> 3 ng/L)以及升高(≥ 14 ng/L)呈显著独立相关。

一项研究^[40]纳入4629例参与者, 平均随

应用要点

对NAFLD患者的NASH和纤维化进行准确评估, 重视对合并心血管疾病和/或T2D的风险分层和管理, 目前的主要治疗措施仍然为低热量饮食或者联合增加运动的生活方式干预。

■ 同行评价

本文对NAFLD进行了较为全面和充分的阐释, 有一定的价值。

访12.8年表明, 非超重无NAFLD组、超重无NAFLD组、非超重NAFLD组和超重NAFLD组的T2D发生率分别为3.2%、8.0%、14.4%和26.4%, NAFLD患者罹患T2D的校正HR显著高于无NAFLD者。另外一项长期随访研究^[41]表明, NAFLD的改善与T2D的发生率降低有关。美国一项研究^[42]表明, 即使转氨酶水平正常, 超重或肥胖T2D患者的NAFLD患病率仍然高达50%, NAFLD患者中的NASH患病率高达56%, 其中, NAFLD患病率随着BMI的增加而增加(趋势检验, $P = 0.001$), 血浆HbA_{1c}水平较高与NAFLD患病率较高和肝脏TG沉积程度较重有关($P = 0.01$)。

5 治疗

NAFLD的治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术, 然而, 目前尚无药物得到美国食品和药物管理局的批准。

通过低热量饮食或者联合增加运动, 使超重或肥胖NAFLD患者的体质量减轻, 可以有效改善肝脏脂肪变性。一项研究^[43]表明, 如果NASH患者的BMI减少 $\geq 5\%$, MRI检测的肝脏脂肪可由 $(18.3\% \pm 7.6\%)$ 显著减少至 $(13.6\% \pm 13.6\%)$ (相对减少25.5%, $P = 0.03$), 肝脏体积缩小5.3%, 相比之下, 没有达到该体质量减轻目标者的肝脏脂肪以及肝脏体积则显著增加。另外一项研究^[44]表明, 体质量减轻 $\geq 10\%$ 患者的肝纤维化消退(纤维化评分改善 ≥ 1 期)率显著较高。

日本一项研究^[45]表明, 作为生活方式管理的一部分, 中度至剧烈强度的体力活动 ≥ 250 min/wk, 和 <150 min/wk相比, 可使男性肥胖NAFLD患者的腹部内脏脂肪组织显著减少, 脂质过氧化显著减轻, 铁蛋白水平显著降低。英国一项随机对照试验^[46]表明, 改良的高强度间歇训练, 可使NAFLD患者的肝脏和全身脂肪量显著减少, ALT、AST水平显著降低, 并且有益于心脏功能。美国一项前瞻性研究^[47]表明, 6 mo时体质量减轻 $\geq 5\%$, 可使NAFLD患者的生活质量显著改善($P < 0.0001$), 无糖尿病、无进展期肝纤维化的NASH患者最有可能通过体质量减轻获得生活质量改善。

一项研究^[48]表明, 可以预测经生活方式干预后NASH消退的独立因素包括: 年龄、体质量减轻、T2D、干预结束时ALT水平正常和

NAFLD活动度评分, 应用这些因素建立的无创性评分模型, 可以准确预测NASH的消退。

越来越多的研究表明, 调节肠道微生物或可用于治疗肥胖相关性疾病。一项小型随机试验^[49]应用益生菌胶囊治疗8 wk后, NAFLD患者的IR程度减轻, 胰岛素、TNF- α 以及IL-6水平均显著降低。另外一项随机临床试验^[50]发现, NAFLD患者每日食用300 g益生菌酸奶, 治疗8 wk时, 血清ALT、AST、总胆固醇以及LDL-C等水平有所降低。因此, 补充益生菌可作为NAFLD的辅助性治疗。

NAFLD患者常见血脂异常, 数项研究观察了降脂药物对NASH的疗效。一项小样本初步研究^[51]对肝活检证实为NASH的血脂异常患者应用瑞舒伐他汀(10 mg/d)治疗1年, 肝活检和超声检查均有改善。美国一项随机双盲对照试验^[52]纳入50例经活检证实的NASH患者, 随机分组至口服依折麦布(10 mg/d)或安慰剂, 治疗24 wk结束时, 治疗组患者应用磁共振成像检测的质子密度脂肪部分(magnetic resonance imaging-PDFF, MRI-PDFF)显著减少(15.0%-11.6%, $P < 0.016$), 然而, 和安慰剂组相比, 平均MRI-PDFF减少差异未达到显著性(-1.3%, $P = 0.4$), 组织学应答率、血清ALT和AST水平或者由MRE所检测的肝脏弹性值变化均无显著性差异。二十碳五烯酸乙酯(eicosapentaenoic acid ethyl ester, EPA-E)是一种合成的多不饱和脂肪酸, 用于治疗高TG血症。北美一项多中心前瞻性随机双盲安慰剂对照2b期试验^[53]结果表明, EPA-E对NASH患者的肝脏组织学特征以及肝酶水平均无显著疗效。另外一项小型研究^[54]纳入无肝硬化的NASH患者, 应用N-3多不饱和脂肪酸(3000 mg/d)治疗1年, 可使患者的肝脏脂肪含量显著减少, 然而, 对纤维化和NAFLD活动度积分并无显著疗效。

一项研究^[55]对60例NAFLD患者应用安慰剂或不同剂量的脂肪酸-胆汁酸偶合物aramchol治疗3 mo, 安全耐受性良好, 患者的肝脏脂肪含量呈剂量依赖性显著减少。

一项系统评价和荟萃分析^[56]纳入19项RCT和14项非随机研究, 对应用抗糖尿病药物治疗T2D患者NAFLD的效果进行比较, 结果表明, 应用噻唑烷二酮类或胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗, 可使NAFLD患者的肝脏脂肪含量减少。英国一项研究^[57]纳入14例经肝

活检证实为NASH、BMI ≥ 25 kg/m²的成人患者, 在研究之前至少3 mo, 合并T2D者得到饮食控制或应用稳定剂量的二甲双胍±格列齐特, HbA_{1c}<9.0%。患者随机接受利拉鲁肽(1次/d, 皮下注射1.8 mg)或安慰剂治疗。12 wk时, 利拉鲁肽使BMI、HbA_{1c}、LDL-C、ALT、血清瘦素、脂联素水平等显著下降, 肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性增加。英国4家中心进行的随机双盲安慰剂对照2期试验^[58]结果证实, 应用利拉鲁肽治疗(1.8 mg/d)48 wk, 可以使NASH消退, 患者的耐受性良好。用于治疗T2D的GLP-1 RA和二肽基肽酶-4抑制剂统称为基于肠促胰素的治疗药物, 具有调节代谢和抗炎活性。一项系统评价和荟萃分析纳入4项研究, 总共包括136例合并T2D的NAFLD患者, 应用基于肠促胰素的治疗后, 患者血清ALT水平显著降低(平均降低14.1 IU/L, 95%CI: 8.3-19.8, $P<0.0001$), 具有影像学和组织学数据的2项研究^[59]表明, 基于肠促胰素的治疗可使脂肪变、炎症和纤维化显著减轻。

通过抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)减轻炎症坏死和纤维化, 可望成为NAFLD的有效治疗。一项横断面研究^[60]对活检证实为NAFLD的290例高血压患者的数据资料进行分析, 应用RAS阻滞剂治疗患者和未应用RAS阻滞剂者相比, 肝细胞气球样变更轻(1.02 vs 1.31, $P=0.001$), 肝纤维化分期更低(1.63 vs 2.16, $P=0.002$), 应用RAS阻滞剂与进展期纤维化呈显著负相关(OR = 0.37, 95%CI: 0.21-0.65, $P=0.001$)。

Elafibranor是一种过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)和PPAR- δ 激动剂, 可改善胰岛素敏感性、葡萄糖稳态和脂代谢, 并且可减轻炎症。一项随机双盲安慰剂对照试验^[61]结果表明, 应用Elafibranor(120 mg/d)治疗52 wk, NASH消退且无纤维化加重的患者比例显著较高, 发生NASH消退患者的肝纤维化分期显著减轻, 肝酶、血脂、血糖及全身炎症指标均得到改善。Elafibranor的耐受性良好, 患者可发生轻微、可逆的血清肌酐值升高, 无体质量增加或心血管事件发生。

一项2b期随机临床试验^[62]表明, 奥贝胆酸治疗可使NASH患者包括肝纤维化的肝脏组织学获益, 但是, 奥贝胆酸具有引起瘙痒以及对

血脂具有负面影响等不良反应。

一项为期6 mo的前瞻性随机对照试验^[63]结果表明, 对NAFLD患者通过静脉放血减少铁蛋白, 并未改善肝脏酶学指标、肝脏脂肪或IR程度。

在接受减肥手术的患者中, NAFLD十分常见。一项研究^[64]应用患者年龄、血糖、BMI、血小板计数、白蛋白以及AST/ALT比值等指标所组成的评分系统进行评估, NAFLD患者接受Roux-en-Y胃旁路术后12 mo时, NAFLD肝纤维化评分显著降低, 进展期肝纤维化的消退率达到55%, 肝纤维化的消退与女性性别、术后体质量减轻、术后BMI、术后血小板计数以及糖尿病的消退显著相关。

6 结论

目前, NAFLD已经成为全世界范围内最常见的肝脏疾病, 需要对NAFLD患者进行准确的疾病评估, 检出其中的NASH和肝纤维化患者, 并且加强对患者心血管疾病和T2D的风险分层和管理, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术, 然而, 目前尚无治疗药物得到FDA批准。

7 参考文献

- 1 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- 2 Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51 [PMID: 24219010 DOI: 10.1111/jgh.12428]
- 3 Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int* 2015; 35: 542-549 [PMID: 24923704 DOI: 10.1111/liv.12619]
- 4 Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Lau TK, Chan CK, Chim AM, Abrigo JM, Chan RS, Woo J, Tse YK, Chu WC, Chan HL. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2015; 62: 182-189 [PMID: 25195550 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.041]
- 5 Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, Sun CH. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17932-17940 [PMID: 25548491 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17932]
- 6 Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung

- DK, Chan RS, Chan HL, Chim AM, Woo J, Chu WC, Wong VW. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1306-1314; quiz 1315 [PMID: 26215532 DOI: 10.1038/ajg.2015.235]
- 7 Ha Y, Seo N, Shim JH, Kim SY, Park JA, Han S, Kim KW, Yu E, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1666-1672 [PMID: 25974139 DOI: 10.1111/jgh.12996]
- 8 Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC, Cha BS. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015; 63: 486-493 [PMID: 25772036 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.051]
- 9 Choi SH, Oh DJ, Kwon KH, Lee JK, Koh MS, Lee JH, Kang HW. A vegetarian diet does not protect against nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study between Buddhist priests and the general population. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 336-343 [PMID: 26039004 DOI: 10.5152/tjg.2015.0046]
- 10 Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, Saltzman E, McKeown NM. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015; 63: 462-469 [PMID: 26055949 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.032]
- 11 Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Cheungpasitporn W. Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2016; 109: 461-466 [PMID: 26385233]
- 12 Rudwill F, Bergouignan A, Gastebois C, Gauquelin-Koch G, Lefai E, Blanc S, Simon C. Effect of enforced physical inactivity induced by 60-day of bed rest on hepatic markers of NAFLD in healthy normal-weight women. *Liver Int* 2015; 35: 1700-1706 [PMID: 25413107 DOI: 10.1111/liv.12743]
- 13 Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1229-1237 [PMID: 26385766 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.010]
- 14 Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427-433 [PMID: 26346413 DOI: 10.1111/liv.12957]
- 15 Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Nunoi H, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y. Significance of exercise in nonalcoholic fatty liver disease in men: a community-based large cross-sectional study. *J Gastroenterol* 2015; 50: 230-237 [PMID: 24748332 DOI: 10.1007/s00535-014-0959-6]
- 16 Helajärvi H, Pakkala K, Heinson OJ, Juonala M, Oikonen M, Tammelin T, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Mikkilä V, Viikari J, Raitakari OT. Television viewing and fatty liver in early midlife. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2015; 47: 519-526 [PMID: 26362414 DOI: 10.3109/07853890.2015.1077989]
- 17 Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, Shibolet O, Chodick G. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015; 35: 2408-2415 [PMID: 25845417 DOI: 10.1111/liv.12842]
- 18 Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, Zhang Z, Yang Z. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4198-4207 [PMID: 26308292 DOI: 10.1210/jc.2015-2527]
- 19 Zhao HY, Li J, Xu M, Wang TG, Sun WW, Chen Y, Bi YF, Wang WQ, Ning G. Elevated whole blood viscosity is associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 806-811 [PMID: 25823525 DOI: 10.1111/cen.12776]
- 20 Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, Ando M, Yamamoto K. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015; 62: 921-927 [PMID: 25433160 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.025]
- 21 Sogabe M, Okahisa T, Taniguchi T, Tomonari T, Tanaka T, Tanaka H, Nakasono M, Takayama T. Light alcohol consumption plays a protective role against non-alcoholic fatty liver disease in Japanese men with metabolic syndrome. *Liver Int* 2015; 35: 1707-1714 [PMID: 25438866 DOI: 10.1111/liv.12754]
- 22 Chen Z, Han CK, Pan LL, Zhang HJ, Ma ZM, Huang ZF, Chen S, Zhuang XJ, Li ZB, Li XY, Li XJ, Yang SY. Serum alanine aminotransferase independently correlates with intrahepatic triglyceride contents in obese subjects. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2470-2476 [PMID: 24861033 DOI: 10.1007/s10620-014-3214-3]
- 23 Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, Suman A, Weber M, Cusi K. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 153-160 [PMID: 25145475 DOI: 10.1002/hep.27395]
- 24 Fukuda Y, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Nakamura N, Ohbora A, Kato T, Kojima T, Fukui M. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of incident fatty liver; a population-based cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 713-720 [PMID: 26444696 DOI: 10.1111/liv.12977]
- 25 Chan WK, Ida NH, Cheah PL, Goh KL. Progression of liver disease in non-alcoholic fatty liver disease: a prospective clinicopathological follow-up study. *J Dig Dis* 2014; 15: 545-552 [PMID: 25060399 DOI: 10.1111/1751-2980.12175]
- 26 McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt

- AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-1155 [PMID: 25477264 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034]
- 27 Goh GB, Issa D, Lopez R, Dasarathy S, Dasarathy J, Sargent R, Hawkins C, Pai RK, Yerian L, Khiyami A, Pagadala MR, Sourianarayanan A, Alkhouri N, McCullough AJ. The development of a non-invasive model to predict the presence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 995-1000 [PMID: 26589761 DOI: 10.1111/jgh.13235]
 - 28 Chwist A, Hartleb M, Lekstan A, Kukla M, Gutkowski K, Kajor M. A composite model including visfatin, tissue polypeptide-specific antigen, hyaluronic acid, and hematological variables for the diagnosis of moderate-to-severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a preliminary study. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 704-712 [PMID: 25394651]
 - 29 Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Sorin Y, Fukushima T, Kunitomo H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. New discriminant score to predict the fibrotic stage of non-alcoholic steatohepatitis in Japan. *Hepatol Int* 2015; 9: 269-277 [PMID: 25788193 DOI: 10.1007/s12072-014-9605-x]
 - 30 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Pai RK, Yerian L, Khiyami A, Sourianarayanan A, Sargent R, Hawkins C, Dasarathy S, McCullough AJ. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1825-1831 [PMID: 25708897 DOI: 10.1007/s10620-015-3529-8]
 - 31 Verna EC, Patel J, Bettencourt R, Nguyen P, Hernandez C, Valasek MA, Kisselva T, Brenner DA, Loomba R. Novel association between serum pentraxin-2 levels and advanced fibrosis in well-characterised patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 582-590 [PMID: 26119353 DOI: 10.1111/apt.13292]
 - 32 Boga S, Koksall AR, Alkim H, Yilmaz Ozguven MB, Bayram M, Ergun M, Sisman G, Tekin Neijmann S, Alkim C. Plasma Pentraxin 3 Differentiates Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) from Non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 393-399 [PMID: 26367098 DOI: 10.1089/met.2015.0046]
 - 33 Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 1920-1928 [PMID: 25103310 DOI: 10.1002/hep.27362]
 - 34 Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, Valasek MA, Ix JH, Schnabl B, Sirlin CB, Loomba R. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1513-1520.e1 [PMID: 25661453 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.027]
 - 35 Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, O'Donnell CJ, Speliotes EK. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol* 2015; 63: 470-476 [PMID: 25776891 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045]
 - 36 Madan SA, John F, Pyrsopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1237-1248 [PMID: 26193052 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000429]
 - 37 Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, Liu T, Pursnani A, Ghoshhajra BB, Truong QA, Wiviott SD, Fleg JL, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015; 274: 693-701 [PMID: 25369449 DOI: 10.1148/radiol.14140933]
 - 38 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
 - 39 Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Selvin E. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol* 2015; 62: 841-847 [PMID: 25433159 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.024]
 - 40 Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, Nakamura N, Fukui M. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016; 36: 275-283 [PMID: 26176710 DOI: 10.1111/liv.12912]
 - 41 Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1673-1679 [PMID: 26156527 DOI: 10.2337/dc15-0140]
 - 42 Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231-2238 [PMID: 25885947 DOI: 10.1210/jc.2015-1966]
 - 43 Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, Seki E, Sirlin CB, Loomba R. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 561-568.e1 [PMID: 25661453 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.027]

- 25218667 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.039]
- 44 Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, Toor A. Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1024-1030 [PMID: 25354830 DOI: 10.1007/s10620-014-3380-3]
 - 45 Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, Shoda J. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015; 61: 1205-1215 [PMID: 25271091 DOI: 10.1002/hep.27544]
 - 46 Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, Trenell MI. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129: 1097-1105 [PMID: 26265792 DOI: 10.1042/CS20150308]
 - 47 Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016; 63: 1184-1189 [PMID: 26698379 DOI: 10.1002/hep.28416]
 - 48 Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Villa-Jimenez O, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology* 2016; 63: 1875-1887 [PMID: 26849287 DOI: 10.1002/hep.28484]
 - 49 Sepideh A, Karim P, Hossein A, Leila R, Hamdollah M, Mohammad E G, Mojtaba S, Mohammad S, Ghader G, Seyed Moayed A. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2015 Oct 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26430826 DOI: 10.1080/07315724.2015.1031355]
 - 50 Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci* 2014; 97: 7386-7393 [PMID: 25306266 DOI: 10.3168/jds.2014-8500]
 - 51 Kargiotis K, Katsiki N, Athyros VG, Gioulema O, Patsiaoura K, Katsiki E, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 505-511 [PMID: 24805248 DOI: 10.2174/1570161113119990009]
 - 52 Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, Soaft L, Hooker J, Kono Y, Bhatt A, Hernandez L, Nguyen P, Noureddin M, Haufe W, Hooker C, Yin M, Ehman R, Lin GY, Valasek MA, Brenner DA, Richards L. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; 61: 1239-1250 [PMID: 25482832 DOI: 10.1002/hep.27647]
 - 53 Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 377-384.e1 [PMID: 24818764 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.046]
 - 54 Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, Shah NL, Al-Osaimi AM, Pramoonjago P, Jayakumar S, Binder LP, Simmons-Egolf WD, Burks SG, Bao Y, Taylor AG, Rodriguez J, Caldwell SH. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190-197 [PMID: 25195547 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.036]
 - 55 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]
 - 56 Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, Bi Y, Zhu D. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 200-216 [PMID: 26381272 DOI: 10.1002/dmrr.2713]
 - 57 Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 399-408 [PMID: 26394161 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.038]
 - 58 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690 [PMID: 26608256 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X]
 - 59 Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 23-31 [PMID: 26111358 DOI: 10.1111/jgh.13026]
 - 60 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanan A, Khiyami A, Yerian L, Pai R, McCullough AJ, Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 979-985 [PMID: 24905085 DOI: 10.1111/liv.12611]
 - 61 Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnier S,

- Staels B, Sanyal A. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]
- 62 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 63 Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, Ching HL, Kava J, Bynevelt M, MacQuillan GC, Garas G, Ayonrinde OT, Mori TA, Croft KD, Niu X, Jeffrey GP, Olynyk JK. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555-1564 [PMID: 25524401 DOI: 10.1002/hep.27662]
- 64 Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg* 2015; 25: 982-985 [PMID: 25381118 DOI: 10.1007/s11695-014-1489-2]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、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。

蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初

■背景资料

蛋白质组学是指细胞或组织基因组所表达的全部蛋白质。对蛋白质组学的研究可以从整体的角度分析细胞内动态变化的蛋白质组成表达水平与修饰状态, 了解蛋白质之间的相互作用与联系揭示蛋白质功能与细胞生命活动规律。

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室 湖南省长沙市 410008

陈主初, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤与蛋白质组学的相关研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2014CBA02004。

作者贡献分布: 本文综述由黄会超与严璐写作完成; 邵美英参与修改; 陈主初提出框架、修改及审校。

通讯作者: 陈主初, 教授, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室. chenzhuchu@126.com
电话: 0731-84327608

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Advances in proteomic study of colorectal cancer

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2014CBA02004.

Correspondence to: Zhu-Chu Chen, Professor, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China. chenzhuchu@126.com

Received: 2016-05-04
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

■同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 华东, 教授, 主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)肿瘤内科

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors and the fourth cause of cancer-related mortality. It is not easy to be found at the early stage and therefore has a poor prognosis. Thus, new molecular biomarkers are required to improve early diagnosis and discover new effective therapeutic targets. Advances in proteomic technologies have greatly enhanced our understanding of the pathogenesis of colorectal cancer at the protein level, and improved our ability of early diagnosis and treatment. Proteomic studies of colorectal tissues, serum and cell lines have identified differentially expressed proteins, new potential diagnostic biomarkers and clinical drug targets. This article reviews the advances in proteomic study of colorectal cancer in recent years.

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

Key Words: Colorectal cancer; Proteomics; Advance

Huang HC, Yan L, Shao MY, Chen ZC. Advances in proteomic study of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3870-3876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3870>

摘要

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 高居癌症致死病的第4位。早期不易发现、预后差, 因此需要寻找新型的分子标志物来提高早期诊断, 并发现有效的治疗新靶点。蛋白质组学技术的发展, 有助于在蛋白质水平上更

好的阐述结直肠癌的发病机制、进而提高早期诊断和治疗能力。近年来, 蛋白质组学通过提供大规模高通量的蛋白质分析技术手段, 在组织、血清、细胞等不同水平鉴定出多种结直肠癌的差异表达蛋白, 并发现新的潜在诊断标志物和临床药物治疗靶点。本文就近年来结直肠癌蛋白质组学研究进展进行简要介绍。

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

关键词: 结直肠癌; 蛋白质组学; 进展

核心提要: 蛋白质组学研究方法在阐述结直肠癌发病机制、发现新的肿瘤标志物及治疗靶点方面具有重要意义, 可以在组织、血清、细胞等不同水平进行研究, 有助于从源头上揭示结直肠癌生物学特性变化规律及原因。

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初. 蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3870-3876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3870>

0 引言

在世界范围内结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在各种恶性肿瘤中居第3位, 死亡率居第4位^[1-3]。世界卫生组织统计, 全世界每年约有100万结直肠癌新发病例, 其中约有50万人死于结直肠癌。结直肠癌早期发现的5年生存率是90%, 但结直肠癌发病隐匿, 早期无明显症状, 缺乏特异性高、敏感性强的筛查手段, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 预后差^[4,5], 发生远处转移的患者5年生存率不足5%^[6]。因此, 阐述结直肠癌的发病机制, 寻找早期诊断的肿瘤标志物 and 新的治疗方法成为结直肠癌研究的热点。近年来随着蛋白质组学及其相关技术的发展, 有关结直肠癌发生发展的机制、相关肿瘤标志物和药物治疗靶点的研究得到快速发展。

蛋白质组的概念最早是由Wilkins在1994年提出, 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质^[7]。蛋白质组学是以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识。

结直肠癌是蛋白质组学研究的重要领域, 研究者运用蛋白质组学相关技术, 比较结直肠癌细胞、组织和正常细胞、组织中蛋白质在表达数量、表达位置、修饰状态上的差异, 发现与肿瘤发生发展相关的蛋白质或特异性蛋白质, 从而为研究疾病的发病机制、寻找肿瘤标志物和药物治疗靶点提供线索。国内外学者主要在组织、血清和细胞等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 并取得了一定成果。

1 组织水平

有研究^[8]表明硒结合蛋白1(selenium binding protein 1, SBP1)可以抑制肿瘤细胞增殖, 但其作用机制不清。Ying等^[9]用HCT116-Act和HCT116-TetSBP1细胞在小鼠体内成功复制结直肠癌模型, 为进一步探讨SBP1蛋白抑制肿瘤的机制, 使用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术, 分析得到132个差异表达蛋白, 53个表达上调, 79个表达下调; 其中13个脂质代谢相关蛋白, 包括表达上调的DKK1、DHCR7、ANXA4、AGPAT5、热休克60 kDa蛋白(heat shock 60 kDa protein, HSP60), 表达下调的LPCAT2、BPIFA3、PPIA、FABP4、GPX5、GAPDH、NME2、ALDH2蛋白, 7个糖代谢相关蛋白(GAA、GAPDH、ALDH2、Thioredoxin、ENO3、UGDH和Lumican)全部表达下调, 并用免疫印迹法验证了上述结果, 这对于理解SBP1蛋白抑制肿瘤生长、转移的机制有重要意义。

绞股蓝具有良好的抗肿瘤作用^[10], 并被广泛应用于临床, 为了进一步探讨绞股蓝皂苷(gypenosides, Gps)的抗肿瘤机制, Tai等^[11]用双向凝胶电泳技术, 比较了使用Gps治疗后小鼠结直肠癌组织和对照组未使用Gps治疗的小鼠结直肠癌组织, 发现40种差异表达蛋白, 其中28个在治疗组中表达上调, 12个表达下调。经Western blot验证Prdx1和Prdx2蛋白在治疗组表达上调, Raf-1表达下调, 这表明Gps可能是通过上调Prdx1和Prdx2蛋白表达、抑制RAS信号通路发挥抗肿瘤作用。

Yin等^[12]为了研究结直肠癌不同发展阶段差异蛋白的表达, 并寻找可预测转移的分子标志物, 从30例不同临床分期的结直肠癌标

■ 研究前沿

蛋白质组学不仅在结直肠癌中应用广泛, 在其他肿瘤研究中亦发挥着重要作用。蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要。

■ 相关报道

1994年澳大利亚学者就开始利用蛋白质组学进行研究, 蛋白质组学在肿瘤研究中发挥重要作用, 对阐述疾病的病因、研发新的治疗方法、预后评估等提供了重要信息。

本中提取蛋白, 使用蛋白质非标记定量技术、iTRAQ技术分析不同临床分期结直肠癌标本的蛋白表达水平, 分别鉴定出1017个和6294个差异表达蛋白, 通过蛋白质功能分析, 发现3个蛋白ARP3、VTN、ITA5可能成为预测结直肠癌转移的分子标志物, 其中ARP3、VTN在转移性结直肠癌标本中表达上调, ITA5表达下调, 并经蛋白质免疫印迹法、MS验证。这对早期发现结直肠癌转移有重要意义。

为了早期诊断肿瘤, 提高结直肠癌患者预后, Fan等^[13]使用蛋白非标记定量技术、LC-MS/MS技术, 比较结直肠癌组织和正常黏膜组织蛋白表达水平, 发现67个差异表达蛋白, 其中TPM3、ERp29、CAMP和HSPA8 4种蛋白经蛋白质免疫印迹法、免疫组织化学验证, 在结直肠癌组织中高表达, 准确率达70%以上, 该研究表明这4种蛋白可能成为诊断结直肠癌的分子标志物, 对提高结直肠癌早期诊断率有益。同样, Besson等^[14]用定量蛋白组学的方法, 分析结直肠癌发展的不同阶段, 结果发现555个差异表达蛋白, 其中人类溴素蛋白4(olfactomedin-4, OLFM4)在结直肠癌的早期呈现过表达, 有可能成为结直肠癌的标志物, 实验也证实OLFM4是受Ras-核因子- κ B通路调控并激活的, 该通路是结直肠癌发生发展中的主要通路。结直肠癌组织由正常到癌变, 可出现一系列蛋白质表达变化^[15-20]。Peng等^[21]利用iTRAQ 2D LC-MS/MS技术对结直肠癌组织由正常到癌变进行研究, 共鉴定出346种差异蛋白, 其中DMBT1、S100A9、Galectin-10和S100A8这4种差异蛋白进一步经免疫组织化学实验验证。这些差异蛋白参与细胞周期、细胞黏附、蛋白合成等多种生物功能, 这为进一步研究结直肠癌的恶变、转移等机制提供了线索。

肿瘤发生是多基因、多步骤的过程。Karczmarski等^[22]使用SDS-PAGE和LC-MS/MS技术, 分析结直肠癌组织和正常黏膜组织, 发现结直肠癌组织中组蛋白在4个位点(H3K27Ac、H3K27Tr、H3K79Ac和H2BS64Ph)的翻译后修饰有明显差异性, 并首次发现组蛋白H3第27位赖氨酸的乙酰化(H3K27Ac)在肿瘤组织中明显增多, 这为进一步阐述结直肠癌的发病机制提供可能。Chen等^[23]使用蛋白质组学方法, 对结直肠癌组织

和癌旁组织进行研究, 发现结直肠癌组织中CUEDC2蛋白表达明显减少, 且其表达受miR-324-5p调控, 并进一步用动物试验发现敲除CUEDC2的小鼠更易发生结直肠癌, 这对理解结直肠癌复杂的发病机制有重要意义。

2 血清水平

目前常用的诊断结直肠癌的方法有电子结肠镜、大便隐血实验、钡餐双重造影、CEA、CA199等, 但这些检查方法具有费用高、操作复杂、敏感性和特异性低等缺点, 因此需要寻找敏感性和特异性高、无创、操作简单的检测手段。血清标本容易获得, 创伤小, 因此血清水平蛋白质研究成为寻找新的肿瘤标志物的重要途径。

蛋白质组学技术已经广泛应用到肿瘤相关分子标志物的检测中^[14,24-27], 尤其是在结直肠癌领域的研究。Lim等^[4]使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对结直肠癌患者和正常对照组患者血清进行比较, 发现23个差异表达蛋白, 经酶标免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)验证, 检测出载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)在结直肠癌患者血清中高表达, 这可能成为结直肠癌早期诊断的分子标志物。Ivancic等^[28]应用定量蛋白质组学技术, 对成功复制的小鼠结肠癌模型血清进行研究, 发现表皮生长因子受体、LRG1、ITIH4和F5可能成为早期诊断结直肠癌的标志物。Bertuzz等^[29]对结直肠癌患者和健康人的血清使用LC-ESI-MS/MS技术进行分析, 发现CLU蛋白可能成为结直肠癌早期诊断的标志物。

Fan等^[30]对结直肠癌患者和健康志愿者的血清进行蛋白质组学研究, 基于弱阳离子磁珠多肽固相分离技术(MB-WCX)和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF-MS), 结果发现, 质荷比(m/z)为1208、1467、1505、1618、1656和4215的6种蛋白联合诊断结直肠癌有很高的敏感性和特异性(分别为94.44%和94.29%), 而且证实质荷比为1505和1618的两种蛋白分别是 α 2-HS糖蛋白前体和 β 微管蛋白, 因此我们认为这两种蛋白可能和结直肠癌的发病机制有关, 并可能成为诊断结直肠癌的标志物。

晚期结直肠癌患者使用抗血管内皮生长

因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体, 如贝伐单抗, 可延长生存期^[31], 但有研究^[32,33]表明, 只有不足50%的晚期结直肠癌患者可从该治疗中获益。目前缺乏一类分子标志物来预测结直肠癌患者是否能从贝伐单抗治疗中获益。Martin等^[34]把使用贝伐单抗治疗的晚期结直肠癌患者根据其无进展生存期分为可获益组和无获益组, 使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对两组患者血清蛋白进行分析, 共检测到68个差异表达蛋白, 其中3种蛋白: 载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE), 血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)和维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)经ELISA验证和患者无进展生存期、总生存期有关, 可能成为预测晚期结直肠癌患者使用贝伐单抗治疗是否有效的分子标志物, 但这仍需大规模的临床试验进一步验证。

3 细胞水平

细胞水平蛋白质组学研究是肿瘤研究的重要模型, 可行性强, 可进行干扰或处理观察效果, 为药物疗效、作用机制、耐药性等研究提供较好的实验模型。

Lee等^[35]使用二维凝胶电泳、免疫印迹等技术, 对11组结直肠癌细胞系分别采用贝伐单抗、辛伐他汀、贝伐单抗+辛伐他汀治疗法进行试验, 发现辛伐他汀可以通过抑制血管生成素2、BiP和HSP90a生成来抑制肿瘤细胞的活性、侵袭性, 且贝伐单抗联合辛伐他汀治疗可以更明显抑制肿瘤生长、转移。该研究不仅首次证实辛伐他汀抗血管形成的机制, 也为临床治疗结直肠癌提供了新的方法。

有研究^[36-38]证实咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)具有抗肿瘤细胞增殖的作用, 但其作用机制不清。He等^[39]使用二维电泳凝胶技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术对结直肠癌SW480细胞进行研究, 发现在CAPE处理的SW480细胞中4个表达上调蛋白, 7个表达下调蛋白, 经蛋白质免疫印迹、免疫荧光实验验证, 发现PSMA1和PSAT1蛋白低表达, GNPDA1和GPX-1蛋白高表达, 这对阐述CAPE抗肿瘤机制具有重要意义。

转录因子Sox2为miR200c的靶基因, miR200c负向调节Sox2, 两者均与大肠癌细胞

增殖、迁移调节密切相关^[40], 但是对于Sox2在大肠癌中的具体作用及其下游作用蛋白研究仍不完善, 为了进一步研究Sox2在大肠癌中的作用及其下游作用蛋白, Zhou等^[41]对大肠癌细胞系SW480, 利用SDS-PAGE电泳结合考马斯亮蓝及镀银染色方法, 筛选差异蛋白。用质谱分析筛选Sox2下游调控蛋白, 应用蛋白质免疫印迹实验验证和鉴定下游调控蛋白, 成功筛选出Sox2下调蛋白S3a, 上调蛋白ENO1和Gama-actin, 经PCR和蛋白质免疫印迹实验验证后显示, Sox2负向调控S3a的表达, 正向调控ENO1的表达, 促进大肠癌细胞增殖和迁移。这为阐述Sox2如何促进大肠癌的增殖和迁移提供了新的证据。

肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性, 严重影响了患者的治疗效果。蛋白质组学技术在研究药物耐药机制、预测新的治疗靶点方面有重要意义^[42-45]。奥沙利铂是结直肠癌化疗的主要药物^[46], 但约有50%患者对含奥沙利铂的化疗方案不敏感, 为了发现可预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物, Suzuki等^[47]使用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)技术, 分析结直肠癌细胞系使用奥沙利铂处理后蛋白表达情况, 发现细胞内S100A10蛋白的表达水平和奥沙利铂的敏感性相关, 有可能成为预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物。但仍需进一步的临床验证和研究阐述其分子机制。

在研究结直肠癌发病机制方面, Lei等^[48]使用二维电泳凝胶技术, 对SW480和SW620细胞系进行蛋白质组学研究, 发现ITGB3和ITGB3-STMN1在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起的肿瘤转移和侵袭中发挥重要作用, 这有助于理解ROS导致肿瘤转移的分子机制, 且ITGB3和ITGB3-STMN1可能成为治疗转移性结直肠癌的新的药物靶点。Wang等^[49]利用蛋白质组学相关技术, 对结直肠癌细胞进行分析, 发现JMJD6蛋白通过抑制细胞凋亡, 负向调控P53蛋白羟基化修饰等途径促进肿瘤发生发展, 表明JMJD6蛋白是结直肠癌药物治疗的潜在靶点, 也为进一步研究结直肠癌的发病机制提供了思路。

4 结论

通过从细胞、组织和血清等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 为揭示其发病机

■ 创新盘点

蛋白质组学在肿瘤领域的研究, 多集中在肝癌、肺癌等方面, 本文总结了近几年国内外学者在结直肠癌方面蛋白质组学研究进展, 从不同研究水平分别就发病机制、分子标志物、治疗靶点等进行总结。

应用要点

蛋白质组学技术可阐述结直肠癌的发病机制、发现早期诊断标志物、新的治疗靶点, 对提高结直肠癌患者的早期诊断率、治疗有效率、生存率等有重要意义。

制、发现新的肿瘤标志物和药物治疗靶点等提供了新的途径。蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要。在蛋白质组学研究中, 低丰度蛋白易被高丰度蛋白掩盖而难以分离, 从而丢失很多重要的蛋白质信息, 因此需要发展高通量、高分辨率、高敏感性的蛋白质分离和鉴定技术。随着蛋白质组研究技术和新方法的不断涌现, 生物信息学的进一步完善, 蛋白质组研究数据的不断积累, 蛋白质组学将会为结直肠癌的研究带来新的希望, 在结直肠癌的预防、诊断和治疗等方面取得重大突破。

参考文献

- Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165 [PMID: 15639298 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)17706-x]
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 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]
- Lim LC, Looi ML, Zakaria SZ, Sagap I, Rose IM, Chin SF, Jamal R. Identification of Differentially Expressed Proteins in the Serum of Colorectal Cancer Patients Using 2D-DIGE Proteomics Analysis. *Pathol Oncol Res* 2016; 22: 169-177 [PMID: 26463353 DOI: 10.1007/s12253-015-9991-y]
- Surinova S, Radová L, Choi M, Srovnal J, Brenner H, Vitek O, Hajdúch M, Aebbersold R. Non-invasive prognostic protein biomarker signatures associated with colorectal cancer. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1153-1165 [PMID: 26253080 DOI: 10.15252/emmm.201404874]
- Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-572 [PMID: 19196673 DOI: 10.1056/NEJMoa0808268]
- Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, Duncan MW, Harris R, Williams KL, Humphery-Smith I. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-1094 [PMID: 7498152]
- Ansong E, Yang W, Diamond AM. Molecular cross-talk between members of distinct families of selenium containing proteins. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 117-123 [PMID: 24395536 DOI: 10.1002/mnfr.201300543]
- Ying Q, Ansong E, Diamond AM, Lu Z, Yang W, Bie X. Quantitative proteomic analysis reveals that anti-cancer effects of selenium-binding protein 1 in vivo are associated with metabolic pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0126285 [PMID: 25974208 DOI: 10.1371/journal.pone.0126285]
- Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, Bansiddhi J, Techadamrongsin Y, Mitrijit O, Chaorai B, Chavalittumrong P. Chronic toxicity of *Gynostemma pentaphyllum*. *Fitoterapia* 2004; 75: 539-551 [PMID: 15351107 DOI: 10.1016/j.fitote.2004.04.010]
- Tai WC, Wong WY, Lee MM, Chan BD, Lu C, Hsiao WL. Mechanistic study of the anti-cancer effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins in the Apc(Min/+) mouse model. *Proteomics* 2016; 16: 1557-1569 [PMID: 26970558 DOI: 10.1002/pmic.201500293]
- Yin X, Zhang Y, Guo S, Jin H, Wang W, Yang P. Large scale systematic proteomic quantification from non-metastatic to metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12120 [PMID: 26175278 DOI: 10.1038/srep12120]
- Fan NJ, Gao JL, Liu Y, Song W, Zhang ZY, Gao CF. Label-free quantitative mass spectrometry reveals a panel of differentially expressed proteins in colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 365068 [PMID: 25699276 DOI: 10.1155/2015/365068]
- Besson D, Pavageau AH, Valo I, Bourreau A, Bélanger A, Eymerit-Morin C, Moulière A, Chassevent A, Boisdron-Celle M, Morel A, Solassol J, Campone M, Gamelin E, Barré B, Coqueret O, Guette C. A quantitative proteomic approach of the different stages of colorectal cancer establishes OLFM4 as a new nonmetastatic tumor marker. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M111.009712 [PMID: 21986994 DOI: 10.1074/mcp.M111.009712]
- Meding S, Balluff B, Elsner M, Schöne C, Rauser S, Nitsche U, Maak M, Schäfer A, Hauck SM, Ueffing M, Langer R, Höfler H, Friess H, Rosenberg R, Walch A. Tissue-based proteomics reveals FXD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer. *J Pathol* 2012; 228: 459-470 [PMID: 22430872 DOI: 10.1002/path.4021]
- Nimri L, Barak H, Graeve L, Schwartz B. Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells. *Mol Carcinog* 2013; 52: 859-870 [PMID: 22674854 DOI: 10.1002/mc.21927]
- Stypula-Cyrus Y, Mutyal NN, Dela Cruz M, Kunte DP, Radosevich AJ, Wali R, Roy HK, Backman V. End-binding protein 1 (EB1) up-regulation is an early event in colorectal carcinogenesis. *FEBS Lett* 2014; 588: 829-835 [PMID: 24492008 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.01.046]
- Liu S, Dong Q, Wang E. Rsf-1 overexpression correlates with poor prognosis and cell proliferation in colon cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 1485-1491 [PMID: 22528946 DOI: 10.1007/s13277-012-0399-y]
- Peng Y, Li X, Wu M, Yang J, Liu M, Zhang W, Xiang B, Wang X, Li X, Li G, Shen S. New prognosis biomarkers identified by dynamic

- proteomic analysis of colorectal cancer. *Mol Biosyst* 2012; 8: 3077-3088 [PMID: 22996014 DOI: 10.1039/c2mb25286d]
- 20 Mu Y, Chen Y, Zhang G, Zhan X, Li Y, Liu T, Li G, Li M, Xiao Z, Gong X, Chen Z. Identification of stromal differentially expressed proteins in the colon carcinoma by quantitative proteomics. *Electrophoresis* 2013; 34: 1679-1692 [PMID: 23737015 DOI: 10.1002/elps.201200596]
 - 21 Peng F, Huang Y, Li MY, Li GQ, Huang HC, Guan R, Chen ZC, Liang SP, Chen YH. Dissecting characteristics and dynamics of differentially expressed proteins during multistage carcinogenesis of human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4515-4528 [PMID: 27182161 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4515]
 - 22 Karczmarski J, Rubel T, Paziewska A, Mikula M, Bujko M, Kober P, Dadlez M, Ostrowski J. Histone H3 lysine 27 acetylation is altered in colon cancer. *Clin Proteomics* 2014; 11: 24 [PMID: 24994966 DOI: 10.1186/1559-0275-11-24]
 - 23 Chen Y, Wang SX, Mu R, Luo X, Liu ZS, Liang B, Zhuo HL, Hao XP, Wang Q, Fang DF, Bai ZF, Wang QY, Wang HM, Jin BF, Gong WL, Zhou T, Zhang XM, Xia Q, Li T. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep* 2014; 7: 1982-1993 [PMID: 24882011 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.007]
 - 24 Albrethsen J, Bøgebo R, Møller CH, Olsen JA, Raskov HH, Gammeltoft S. Candidate biomarker verification: Critical examination of a serum protein pattern for human colorectal cancer. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6: 182-189 [PMID: 22532454 DOI: 10.1002/prca.201100095]
 - 25 Arielly SS, Ariel M, Yehuda R, Scigelova M, Yehezkel G, Khalaila I. Quantitative analysis of caveolin-rich lipid raft proteins from primary and metastatic colorectal cancer clones. *J Proteomics* 2012; 75: 2629-2637 [PMID: 22484058 DOI: 10.1016/j.jprot.2012.03.011]
 - 26 Alfonso P, Núñez A, Madoz-Gurpide J, Lombardia L, Sánchez L, Casal JI. Proteomic expression analysis of colorectal cancer by two-dimensional differential gel electrophoresis. *Proteomics* 2005; 5: 2602-2611 [PMID: 15924290 DOI: 10.1002/pmic.200401196]
 - 27 de Wit M, Kant H, Piersma SR, Pham TV, Mongera S, van Berkel MP, Boven E, Pontén F, Meijer GA, Jimenez CR, Fijneman RJ. Colorectal cancer candidate biomarkers identified by tissue secretome proteome profiling. *J Proteomics* 2014; 99: 26-39 [PMID: 24418523 DOI: 10.1016/j.jprot.2014.01.001]
 - 28 Ivancic MM, Irving AA, Jonakin KG, Dove WF, Sussman MR. The concentrations of EGFR, LRG1, ITIH4, and F5 in serum correlate with the number of colonic adenomas in ApcPirc/+ rats. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 1160-1169 [PMID: 25200834 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0056]
 - 29 Bertuzzi M, Marelli C, Bagnati R, Colombi A, Fanelli R, Saieva C, Ceroti M, Bendinelli B, Caini S, Airolidi L, Palli D. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 56 [PMID: 25884309 DOI: 10.1186/s12885-015-1058-7]
 - 30 Fan NJ, Kang R, Ge XY, Li M, Liu Y, Chen HM, Gao CF. Identification alpha-2-HS-glycoprotein precursor and tubulin beta chain as serology diagnosis biomarker of colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 53 [PMID: 24618180 DOI: 10.1186/1746-1596-9-53]
 - 31 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
 - 32 Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74: 106-133 [PMID: 20138539 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.01.010]
 - 33 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
 - 34 Martin P, Noonan S, Mullen MP, Scaife C, Tosetto M, Nolan B, Wynne K, Hyland J, Sheahan K, Elia G, O'Donoghue D, Fennelly D, O'Sullivan J. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 887 [PMID: 25428203 DOI: 10.1186/1471-2407-14-887]
 - 35 Lee SJ, Lee I, Lee J, Park C, Kang WK. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90 α in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 497-505 [PMID: 24945998 DOI: 10.1038/bjc.2014.283]
 - 36 Kuo HC, Kuo WH, Lee YJ, Lin WL, Chou FP, Tseng TH. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2006; 234: 199-208 [PMID: 15885897 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.046]
 - 37 Orsolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Sver L, Basić I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1928-1933 [PMID: 16204948 DOI: 10.1248/bpb.28.1928]
 - 38 Borrelli F, Izzo AA, Di Carlo G, Maffia P, Russo A, Maiello FM, Capasso F, Mascolo N. Effect of a propolis extract and caffeic acid phenethyl ester on formation of aberrant crypt foci and tumors in the rat colon. *Fitoterapia* 2002; 73 Suppl 1: S38-S43 [PMID: 12495708 DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00189-2]
 - 39 He YJ, Li WL, Liu BH, Dong H, Mou ZR, Wu YZ. Identification of differential proteins in colorectal cancer cells treated with caffeic acid phenethyl ester. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11840-11849 [PMID: 25206290 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11840]
 - 40 Liu K, Lin B, Zhao M, Yang X, Chen M, Gao A, Liu F, Que J, Lan X. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. *Cell*

■名词解释

蛋白质组 (proteome): 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质;
蛋白质组学 (proteomics): 以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识。

同行评价

本文从组织、细胞、血清等不同水平, 对近几年蛋白质组学在结直肠癌发病机制、分子标志物、治疗靶点等方面的进展进行了综述。条理清楚、语言流畅、内容全面, 具有发表价值。

- Signal 2013; 25: 1264-1271 [PMID: 23416461 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.013]
- 41 Zhou M, Lu Y, Yuan L, Zheng L, Liu Y, Hong M, Zhang C, Li X. [Preliminary screening of downstream proteins of Sox2 and role of Sox2 in colonic cancer cell migration and invasion]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2014; 34: 1594-1600 [PMID: 25413056 DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.11.08]
- 42 Ma B, Zhang H, Wang J, Zhang B, Xu X, Cheng B. HIV-1 viral protein R (Vpr) induction of apoptosis and cell cycle arrest in multidrug-resistant colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 358-364 [PMID: 22552851 DOI: 10.3892/or.2012.1782]
- 43 Germani A, Matrone A, Grossi V, Peserico A, Sanese P, Liuzzi M, Palermo R, Murzilli S, Campese AF, Ingravallo G, Canettieri G, Tezil T, Simone C. Targeted therapy against chemoresistant colorectal cancers: Inhibition of p38 α modulates the effect of cisplatin in vitro and in vivo through the tumor suppressor FoxO3A. *Cancer Lett* 2014; 344: 110-118 [PMID: 24215867 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.035]
- 44 Funke V, Lehmann-Koch J, Bickeböllner M, Benner A, Tagscherer KE, Grund K, Pfeifer M, Herpel E, Schirmacher P, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M, Roth W. The PEA-15/PED protein regulates cellular survival and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Lett* 2013; 335: 431-440 [PMID: 23481023 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.053]
- 45 Yasunaga M, Matsumura Y. Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 4852 [PMID: 24781822 DOI: 10.1038/srep04852]
- 46 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmolli HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214 [PMID: 15051767 DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037]
- 47 Suzuki S, Yamayoshi Y, Nishimura A, Tanigawara Y. S100A10 protein expression is associated with oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer cells. *Proteome Sci* 2011; 9: 76 [PMID: 22206547 DOI: 10.1186/1477-5956-9-76]
- 48 Lei Y, Huang K, Gao C, Lau QC, Pan H, Xie K, Li J, Liu R, Zhang T, Xie N, Nai HS, Wu H, Dong Q, Zhao X, Nice EC, Huang C, Wei Y. Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005397 [PMID: 21622897 DOI: 10.1074/mcp.M110.005397]
- 49 Wang F, He L, Huangyang P, Liang J, Si W, Yan R, Han X, Liu S, Gui B, Li W, Miao D, Jing C, Liu Z, Pei F, Sun L, Shang Y. JMJD6 promotes colon carcinogenesis through negative regulation of p53 by hydroxylation. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001819 [PMID: 24667498 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001819]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



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”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦, 云南省第二人民医院急诊内科
云南省昆明市 650021

盛潇磊, 主治医师, 主要从事内科相关疾病的研究与诊治。

作者贡献分布: 本文的细胞与动物试验由盛潇磊完成; 统计分析由盛潇磊与袁睿共同完成; 组织学检测盛潇磊与刘子梦共同完成; 项目统筹由刘子梦负责; 论文写作由盛潇磊、袁睿及刘子梦共同完成。

通讯作者: 刘子梦, 副主任医师, 650021, 云南省昆明市五华区青年路176号, 云南省第二人民医院急诊内科。
80189953@qq.com

收稿日期: 2016-07-15

修回日期: 2016-08-16

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*

Xiao-Lei Sheng, Rui Yuan, Zi-Meng Liu

Xiao-Lei Sheng, Rui Yuan, Zi-Meng Liu, Department of Emergency Medicine, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zi-Meng Liu, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, the Second People's Hospital of Yunnan Province, 176 Qingnian Road, Wuhua District, Kunming 650021, Yunnan Province, China. 8019953@qq.com

Received: 2016-07-15

Revised: 2016-08-16

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

Abstract AIM

To investigate the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) on the proliferation and chemotherapeutic resistance of gastric cancer cells SGC7901.

METHODS

SGC7901 cells and primary bone marrow MSCs were cultured *in vitro*. Nude mice were divided into two groups and received subcutaneous injection of SGC7901 cells alone and SGC7901 cells plus bone marrow MSCs, respectively. After the tumors grew up to 250-400 mm³, each group was further randomly divided into two groups and received intraperitoneal injection of 5-fluorouridine (5-Fu) and normal saline (NS), respectively. The four groups were as follows: SGC7901 + NS (group A), SGC7901 + MSCs + NS (group B), SGC7901 + Fu (group C), and SGC7901 + MSCs + Fu (group D). All the nude mice were sacrificed on days 18 after 9 intraperitoneal injections. Tumor volume, tumor weight, and net weight of nude mice were measured at the end of the experiment, and pathological changes of tumors were detected under an inverted microscope.

RESULTS

The differences in tumor volume, tumor weight, and net weight of mice were significant between each group. MSCs increased the proliferation ability and 5-Fu resistance of SGC7901 cells, but under the same conditions (5-Fu+/-), the net weight of nude mice in the SGC7901 + MSC group was significantly more

■背景资料

本研究发现骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)明显促进胃癌的生长和侵袭能力, 而体外修饰携带抗癌基因的MSC则可以抑制肿瘤的生长。进一步深入理解机体中MSC和肿瘤细胞的相互作用, 可以更好地开发新的抗肿瘤策略。

■同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 陈卫昌, 教授, 主任医师, 苏州大学附属第一医院

■ 研究前沿

本文进一步深入研究MSC和胃癌的关系, 及MSC对于肿瘤机体营养状况的研究。

than that of the SGC7901 group.

CONCLUSION

MSC can not only enhance the proliferation and 5-Fu resistance of transplanted SGC7901 cells, but also improve the nutritional condition of nude mice simultaneously.

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

Key Words: Gastric cancer; Mesenchymal stem cells; Transplanted tumor; Chemotherapy

Sheng XL, Yuan R, Liu ZM. Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3877-3883 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3877.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3877>

摘要

目的

研究骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)对胃癌细胞体内成瘤能力及化疗耐药性的影响。

方法

体外培养人胃癌细胞系SGC7901及原代培养MSC, 裸鼠先分为两组予以SGC7901、SGC7901+MSC皮下注射成瘤; 待移植瘤体积达250-400 mm³时, 每组再分为化疗组[腹腔内注射5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)]及对照组(生理盐水, NS)。4组具体分为: A组(SGC7901+NS), 5只; B组(SGC7901+MSC+NS), 5只; C组(SGC7901+Fu), 5只; D组(SGC7901+MSC+Fu), 5只。18 d(腹腔注射治疗9次)后处死, 检测各组移植瘤的体积、瘤体质量及裸鼠的净质量, 光学倒置显微镜下观察病理学变化。

结果

SGC7901、SGC7901+MSC、SGC7901+5-Fu、SGC7901+MSC+5-Fu各组之间的移植瘤体积、瘤质量、裸鼠净质量具有统计学差异, MSC增加了SGC7901的成瘤能力及5-Fu耐药性, 但是在同等条件下SGC7901+MSC组裸鼠净质量明显高于SGC7901组。

结论

MSC提高SGC7901移植瘤细胞的增殖活性及对5-Fu的耐药性, 但同时也部分改善了移

植瘤小鼠的营养状况。

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

关键词: 胃癌; 间充质干细胞; 移植瘤; 化疗

核心提要: 本文证实了间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)提高SGC7901移植瘤细胞的增殖活性及移植瘤细胞对5-氟尿嘧啶的耐药性, 并发现了化疗后MSC部分改善了移植瘤小鼠的营养状况, 具体机制及应用前景还有待进一步研究。

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦. 骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3877-3883 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3877.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3877>

0 引言

骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是存在于骨髓基质中的一种成体多能干细胞, 1966年Fridenstein等^[1]率先从鼠骨髓的成骨祖细胞中发现。近年研究^[2-4]结果显示骨髓MSC有助于恶性肿瘤的增殖、肿瘤血管的生成和远隔器官的转移。关于MSC和胃癌的关系, 研究^[5-7]发现MSC明显促进胃癌的生长和侵袭能力, 而体外修饰携带抗癌基因的MSC则可以抑制肿瘤的生长^[8,9]。深入理解机体中MSC和肿瘤细胞的相互作用, 可以更好地开发新的抗肿瘤策略^[10]。本实验旨在通过裸鼠移植瘤实验观察MSC对胃癌细胞成瘤及裸鼠营养状况的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞株SGC7901为苏州大学附属第二医院中心实验室惠赠; 小牛血清(杭州四季青生物公司); 胰蛋白酶(AMRESCO公司); 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、DMEM及α-MEM培养基为Gibco公司产品; 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)购自上海旭东海普制药公司; Balb/c♀裸鼠及SD大鼠(上海斯莱克实验动物有限责任公司)。

1.2 方法

1.2.1 人胃癌细胞株SGC7901: SGC7901细胞株常规复苏之后, 在含有10%胎牛血清、双抗(100 U/mL青霉素和100 U/mL链霉素)的

DMEM培养基中, 于37℃、95%湿度、50 mL/L CO₂混合空气条件下培养, 实验用细胞均处于对数生长期。

1.2.2 SD大鼠MSC: 取4周龄清洁级SD大鼠, 体质量150-200 g, 颈椎脱臼处死, 75%的乙醇消毒10 min, 无菌条件下分离大鼠股骨及胫骨, 从股骨干和胫骨干两端剪断, 用PBS缓冲液反复冲洗骨髓腔, 冲洗液经200目不锈钢标准筛过滤掉大的团块后充分吹打混匀获取细胞悬液, 收集细胞悬液并将其转入15 mL离心管中1000 r/min, 离心5 min, 弃上清液, 加入含10%FBS的 α -MEM培养液重悬, 以 $1 \times 10^6/\text{cm}^3$ 密度接种于25 cm²的培养瓶中, 置于37℃、饱和湿度、50 mL/L CO₂混合空气条件培养箱中培养。于接种第24 h半量换液, 以后各每3 d全量换液1次。MSC采用流式细胞仪进行鉴定, 细胞呈现为CD34(-)、CD45(-)、CD29(+), CD90(+).

1.2.3 动物实验: 8周龄♀Balb/c裸鼠, 45只, 分两组, 分别予以胃癌细胞SGC7901(15只)、及混合细胞(SGC7901+MSC, 30只)于裸鼠右腋窝皮下注射: 接种时SGC7901细胞数约 8×10^6 、MSC细胞总数约 8×10^5 , 每只裸鼠以0.2 mL(SGC7901细胞)及0.25 mL(混合细胞SGC7901+MSC)液量皮下注射形成移植瘤。待移植瘤体积达250-400 mm³时, 选取移植瘤体积大小相似的SGC7901细胞组裸鼠及混合组(SGC7901+MSC)各10只, 每组分别再随机分为5-Fu腹腔内化疗组5只及生理盐水(NS)对照组5只, 共分为4组: A组(SGC7901+NS), 5只; B组(SGC7901+MSC+NS), 5只; C组(SGC7901+Fu), 5只; D组(SGC7901+MSC+Fu), 5只。腹腔内注射的5-Fu剂量为17 mg/kg, 生理盐水按同样体积注射。每2 d注射1次, 并且每2 d观察移植瘤的体积大小, 描绘各组的肿瘤生长曲线, 计算肿瘤生长抑制率。共注射治疗9次, 18 d后颈椎脱臼处死, 快速剥离瘤体组织, 称量瘤体净质量, 计算裸鼠净质量。部分移植瘤组织石蜡包埋保存, 其余组织置于-80℃冰箱冻存备用。体积按照公式: $V = 0.5 \times a \times b^2$ (a为皮下移植瘤长径, b为短径)。

1.2.4 病理学观察: 石蜡切片机以5 μm 厚度切片, 置于APES处理的载玻片上。Mason染色, 评价移植瘤组织, 观察SGC7901胃癌细胞、间质及间质细胞等在光学倒置显微镜下的变化。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析, 所有数据以mean \pm SD表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐时应用LSD法, 方差不齐时采用Dunnett法; 对比干预治疗前后的裸鼠净质量、移植瘤体积数据有无统计学意义时采用一般线性模型中的重复测量统计, Mauchly球形检验, 当 $P < 0.05$ 时采用Greenhouse-Geisser法矫正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察 实验过程中各组裸鼠进食、饮水等情况均无明显变化, 实验过程顺利, 无裸鼠意外死亡。

2.2 MSC对裸鼠模型皮下瘤成瘤及生长速度的影响 皮下单独接种SGC7901细胞及混合接种SGC7901+MSC细胞后, 均可形成皮下瘤, 移植瘤长径达5-7 d左右即可观察到成瘤。

2.3 MSC对化疗中裸鼠移植瘤模型的影响 腹腔注射5-Fu化疗后, 第18天终止实验。腹腔内注射生理盐水的A组移植瘤体积<B组, 而腹腔内注射5-Fu的C组<D组; 5-Fu化疗的C、D组移植瘤体积均<A、B组, 使用一般线性模型的重复测量统计方法, 4组之间均有显著统计学意义($P < 0.01$, 图1)。A、B、C、D 4组的瘤体质量比较, 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$) (表1, 图1)。裸鼠净质量在化疗前后的比较具体结果如表1。裸鼠净质量指的是挖除种植瘤体后的裸鼠质量。使用一般线性模型的重复测量统计方法, 尽管各因素间存在交互作用, 各组之间比较有显著统计学意义($P < 0.01$) (表1, 图1)。然而, 与C组相比, D组中移植瘤体积及瘤质量明显增加($P < 0.01$), 但同时D组裸鼠净质量也明显增加($P < 0.01$), 表明D组的裸鼠营养状况优于C组, 提示虽然MSC增强了移植瘤的增殖活性, 但MSC也具有改善裸鼠营养状况的能力。

2.4 Mason染色观察移植瘤基质 与A组相比, B组的移植瘤组织中有极为丰富的血管脉管系统及纤维组织, 尤其在瘤周明显; 瘤周有更为丰富的脂肪细胞、成纤维母细胞、肌纤维; 肿瘤细胞的胞体、胞核更大, 异型性明显, 细胞密度较高。而在使用5-Fu化疗后, D组的移植瘤较C组的坏死有所减轻, 坏死程度明显减轻(图2)。

■ 相关报道

近年较多研究证实MSC在胃癌的发生发展及治疗过程中起着极为重要的作用。也有少数关于研究机体营养状况对于MSC增殖分化的影响, 但是MSC对于肿瘤机体营养状况的研究尚未有。

创新盘点

本文发现5-氟尿嘧啶化疗后MSC改善了移植瘤小鼠的营养状况, 具体机制及应用前景还有待进一步研究.

表 1 化疗前后各组移植瘤体积、瘤质量以及裸鼠净质量的比较

分组	瘤体积(mm ³)		裸鼠净质量(g)		瘤质量(g)
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
A组	373.92 ± 23.66	3544.38 ± 137.89	21.23 ± 0.05	19.34 ± 0.26	2.03 ± 0.06
B组	368.31 ± 8.16	4007.95 ± 154.21	20.77 ± 0.12	20.74 ± 0.13	2.42 ± 0.08
C组	395.87 ± 8.94	2190.13 ± 208.07	19.55 ± 0.57	18.02 ± 0.32	1.35 ± 0.15
D组	332.27 ± 40.49	2553.83 ± 321.46	20.09 ± 0.45	21.25 ± 0.54	1.43 ± 0.16

A组: SGC7901+NS; B组: SGC7901+MSC+NS; C组: SGC7901+Fu; D组: SGC7901+MSC+Fu.

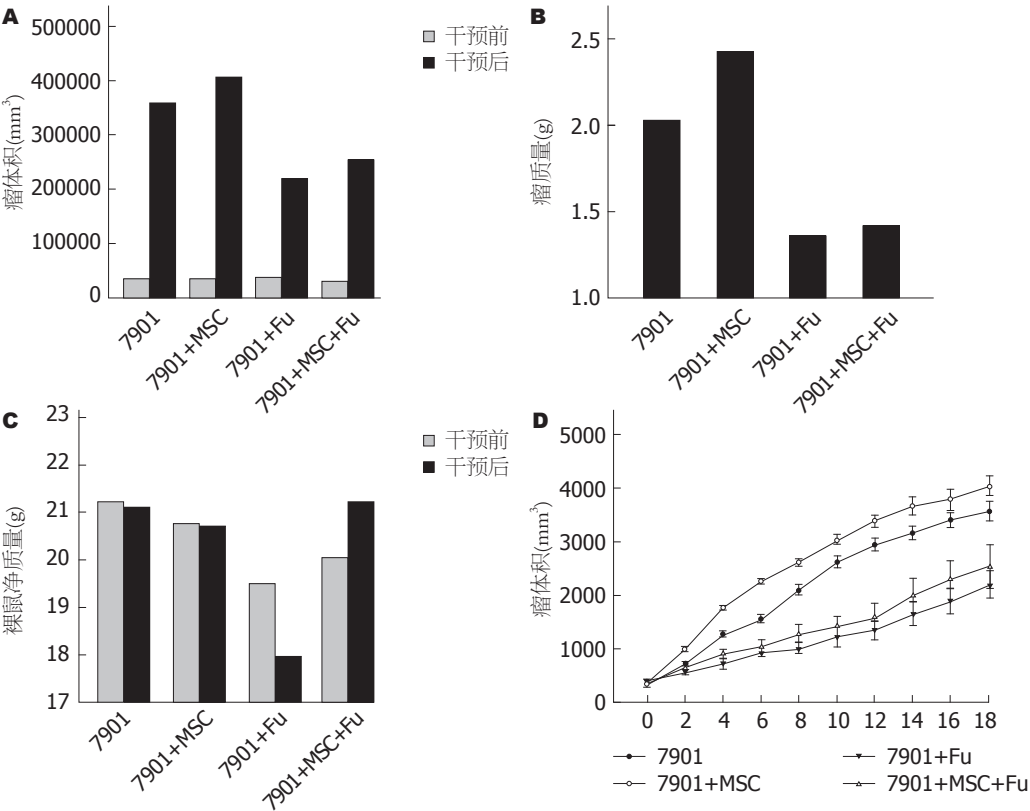


图 1 化疗前后各组移植瘤体积、瘤质量以及裸鼠净质量的比较. A: 瘤体积; B: 瘤质量; C: 裸鼠净质量; D: 瘤体积的增长速度. 7901: SGC7901细胞; Fu: 5-Fu. MSC: 间充质干细胞; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

3 讨论

在我国, 胃癌死亡数居各种消化系恶性肿瘤之首, 是一种恶性度极高的实体肿瘤, 具有生长速度快、高转移复发等特点^[11]. 近年的研究^[12-14]结果显示MSC在胃癌的发生发展过程中起着极为重要的作用, 研究MSC在胃癌中的作用具有重要意义.

MSC广泛存在于各种组织, 具有分化成软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞等各种间质细胞的潜力^[15-17]. 肿瘤可诱导MSC在体内的增殖、动员和归巢, 归巢的MSC具有免疫抑制能力及促血管生成能力, 可在肿瘤原发及转移部位发

挥重要作用^[2,18-20]. 本实验采用裸鼠移植瘤的方法, 采用SGC7901及MSC(比例为10:1)混合皮下注射形成移植瘤, 结果发现混合细胞组的移植瘤体积及瘤质量较SGC7901组明显增加, 有着更强的增殖能力, 表明MSC对胃癌细胞SGC7901的生长起着明显的促进作用. 作用具体机制可能涉及: (1)参与改造肿瘤微环境^[20-23]. MSC分化为具有血管内皮细胞特征的细胞, 促使肿瘤组织出现丰富脉管系统. 实验中证实SGC7901+MSC组的移植瘤组织中有极为丰富的血管脉管系统及纤维组织、脂肪组织, 尤其在瘤周明显; (2)增强肿瘤细胞活性^[22,23]. MSC

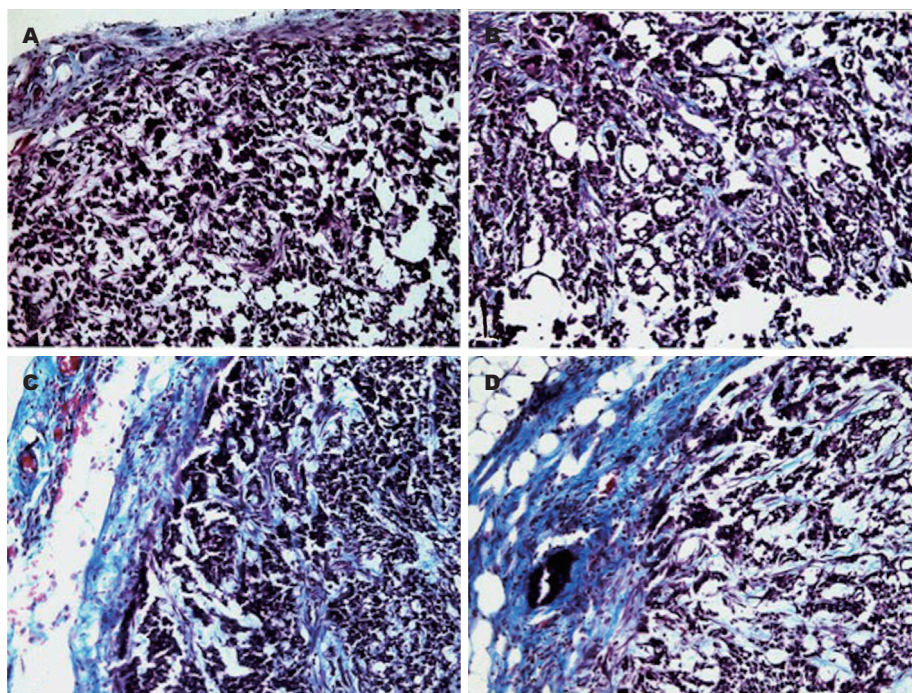


图 2 化疗后各组移植瘤Mason染色的比较. A: SGC7901+NS组; B: SGC7901+MSC+NS组; C: SGC7901+5-Fu组; D: SGC7901+MSC+5-Fu组($\times 100$). MSC: 间充质干细胞; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

应用要点

本文为胃癌发病机制、治疗靶点的选择及改善胃癌患者的营养状况提供了一种思路.

可通过与癌细胞之间的直接接触及分泌细胞因子如血管内皮生长因子、人成纤维细胞生长因子2、促血小板生长因子等促进肿瘤细胞的增殖活性、侵袭性、转移能力. 实验中观察到SGC7901+MSC组的肿瘤细胞胞体、胞核更大, 异型性明显, 癌细胞密度更高, 5-Fu化疗后坏死灶较SGC7901组明显减少. 本研究中使用5-Fu化疗后, 混合细胞组的移植瘤体积及瘤质量仍较SGC7901组明显增加, 提示MSC提高了SGC7901细胞的5-Fu耐药性, 有研究发现, 这可能和MSC分泌的外泌体^[24], 尤其是外泌体中含有的miR-15b和miR-16有关^[25]. 当然, 间充质干细胞与肿瘤细胞的关系尚待进一步深入研究^[26], 也有相反的研究报导, Hou等^[27]研究发现间充质干细胞通过干预Wnt通路抑制了肝癌细胞HepG2增殖, 并且促进其凋亡. Han等^[28]发现脐带间充质干细胞具有抑制前列腺癌细胞PC-3增殖的抗肿瘤细胞效应.

近年来有少数关于研究机体营养状况对于MSC的影响^[29,30], 但是MSC对于肿瘤机体营养状况的研究尚未有. 本实验中对裸鼠净质量数据发现, 5-Fu化疗后, D组的裸鼠净质量优于单纯C组. 在相同的5-Fu化疗药物不良反应影响下, D组的移植瘤体积及瘤质量明显高于C组. 因此, 理论上推测D组更易发生恶液质.

然而, 有意思的是, 实验中发现恶液质更为明显的是C组, 小鼠的体型消瘦更明显, 皮下脂肪更少, 营养状况更差, 其具体机制有待进一步考证. 当然统计中也并未对各个影响因素的交互作用进一步分析; 遗憾的还有本实验过程中我们未能完成对各组裸鼠的移植瘤生存期、器官组织的转移的观察, 及各组裸鼠的饮水量、进食量监测; 亟待开展进一步的相关研究.

尽管MSC对胃癌细胞的作用机制尚不完全明确, 但有效的抑制MSC的促进增殖作用具有重要的意义, MSC可能成为新的干预治疗靶点.

4 参考文献

- 1 Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16: 381-390 [PMID: 5336210]
- 2 Wu XZ, Chen D, Xie GR. Bone marrow-derived cells: roles in solid tumor. Minireview. *Neoplasma* 2007; 54: 1-6 [PMID: 17203886]
- 3 Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Wang SS, Takashi S, Baik GH, Shibata W, Diprete B, Betz KS, Friedman R, Varro A, Tycko B, Wang TC. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011; 19: 257-272 [PMID: 21316604 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.020]
- 4 Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, Sasaki H, Yokozaki H. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. *Pathobiology*

■ 同行评价

本文研究了MSC对胃癌细胞体内成瘤能力及化疗耐药性的影响, 及MSC对于肿瘤机体营养状况的研究, 为胃癌发病机制及治疗靶点的选择提供其一思路。

- 2012; 79: 290-306 [PMID: 22688186 DOI: 10.1159/000337296]
- 5 Nomoto-Kojima N, Aoki S, Uchihashi K, Matsunobu A, Koike E, Ootani A, Yonemitsu N, Fujimoto K, Toda S. Interaction between adipose tissue stromal cells and gastric cancer cells in vitro. *Cell Tissue Res* 2011; 344: 287-298 [PMID: 21384185 DOI: 10.1007/s00441-011-1144-3]
- 6 Huang F, Wang M, Yang T, Cai J, Zhang Q, Sun Z, Wu X, Zhang X, Zhu W, Qian H, Xu W. Gastric cancer-derived MSC-secreted PDGF-DD promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1835-1848 [PMID: 24938433 DOI: 10.1007/s00432-014-1723-2]
- 7 Song B, Kim B, Choi SH, Song KY, Chung YG, Lee YS, Park G. Mesenchymal stromal cells promote tumor progression in fibrosarcoma and gastric cancer cells. *Korean J Pathol* 2014; 48: 217-224 [PMID: 25013420 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.217]
- 8 Niess H, Bao Q, Conrad C, Zischek C, Notohamprodjio M, Schwab F, Schwarz B, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. Selective targeting of genetically engineered mesenchymal stem cells to tumor stroma microenvironments using tissue-specific suicide gene expression suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 767-774; discussion 774-775 [PMID: 22042469 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182368c4f]
- 9 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335 DOI: 10.2147/DDDT.S71466]
- 10 Berger L, Shamaï Y, Skorecki KL, Tzukerman M. Tumor Specific Recruitment and Reprogramming of Mesenchymal Stem Cells in Tumorigenesis. *Stem Cells* 2016; 34: 1011-1026 [PMID: 26676563 DOI: 10.1002/stem.2269]
- 11 Zhou YL, Li YM, He WT. Application of Mesenchymal Stem Cells in the Targeted Gene Therapy for Gastric Cancer. *Curr Stem Cell Res Ther* 2016; 11: 434-439 [PMID: 26496889]
- 12 Sun C, Zhao D, Dai X, Chen J, Rong X, Wang H, Wang A, Li M, Dong J, Huang Q, Lan Q. Fusion of cancer stem cells and mesenchymal stem cells contributes to glioma neovascularization. *Oncol Rep* 2015; 34: 2022-2030 [PMID: 26238144 DOI: 10.3892/or.2015.4135]
- 13 Tian LL, Yue W, Zhu F, Li S, Li W. Human mesenchymal stem cells play a dual role on tumor cell growth in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2011; 226: 1860-1867 [PMID: 21442622 DOI: 10.1002/jcp.22511]
- 14 Zhang Q, Ding J, Liu J, Wang W, Zhang F, Wang J, Li Y. Helicobacter pylori-infected MSCs acquire a pro-inflammatory phenotype and induce human gastric cancer migration by promoting EMT in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2016; 11: 449-457 [PMID: 26870232 DOI: 10.3892/ol.2015.3897]
- 15 Weir C, Morel-Kopp MC, Gill A, Tinworth K, Ladd L, Hunyor SN, Ward C. Mesenchymal stem cells: isolation, characterisation and in vivo fluorescent dye tracking. *Heart Lung* 2008; 17: 395-403 [PMID: 18396458 DOI: S1443-9506(08)00010-3]
- 16 Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 206-216 [PMID: 19265660]
- 17 Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 419-427 [PMID: 19926330 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002]
- 18 Lazenec G, Jorgensen C. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? *Stem Cells* 2008; 26: 1387-1394 [PMID: 18388305 DOI: 2007-1006]
- 19 Ohta N, Ishiguro S, Kawabata A, Uppalapati D, Pyle M, Troyer D, De S, Zhang Y, Becker KG, Tamura M. Human umbilical cord matrix mesenchymal stem cells suppress the growth of breast cancer by expression of tumor suppressor genes. *PLoS One* 2015; 10: e0123756 [PMID: 25942583 DOI: 10.1371/journal.pone.0123756]
- 20 Yao XH, Ping YF, Bian XW. Contribution of cancer stem cells to tumor vasculogenic mimicry. *Protein Cell* 2011; 2: 266-272 [PMID: 21533771 DOI: 10.1007/s13238-011-1041-2]
- 21 Bernhard EJ. Interventions that induce modifications in the tumor microenvironment. *Cancer Radiother* 2011; 15: 376-382 [PMID: 21571567 DOI: 10.1016/j.canrad.2011.01.007]
- 22 Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int J Oncol* 2009; 34: 881-895 [PMID: 19287945]
- 23 Scherzad A, Steber M, Gehrke T, Rak K, Froelich K, Schendzielorz P, Hagen R, Kleinsasser N, Hackenberg S. Human mesenchymal stem cells enhance cancer cell proliferation via IL-6 secretion and activation of ERK1/2. *Int J Oncol* 2015; 47: 391-397 [PMID: 25997536 DOI: 10.3892/ijo.2015.3009]
- 24 Ji R, Zhang B, Zhang X, Xue J, Yuan X, Yan Y, Wang M, Zhu W, Qian H, Xu W. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle* 2015; 14: 2473-2483 [PMID: 26091251 DOI: 10.1080/15384101.2015.1005530]
- 25 Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]
- 26 Hong IS, Lee HY, Kang KS. Mesenchymal stem cells and cancer: friends or enemies? *Mutat Res* 2014; 768: 98-106 [PMID: 24512984 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.01.006]
- 27 Hou L, Wang X, Zhou Y, Ma H, Wang Z, He J, Hu H, Guan W, Ma Y. Inhibitory effect and mechanism of mesenchymal stem cells on liver cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 1239-1250 [PMID: 24136741 DOI: 10.1007/s13277-013-1165-5]
- 28 Han I, Yun M, Kim EO, Kim B, Jung MH, Kim SH. Umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells induce apoptosis in PC-3 prostate cancer cells through activation of JNK and downregulation of PI3K/AKT signaling. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 54 [PMID: 24739733 DOI: 10.1186/scrt443]

- 29 Mahajan A, Alexander LS, Seabolt BS, Catrambone DE, McClung JP, Odle J, Pfeiler TW, Lobo EG, Stahl CH. Dietary calcium restriction affects mesenchymal stem cell activity and bone development in neonatal pigs. *J Nutr* 2011; 141: 373-379 [PMID: 21248192 DOI: 10.3945/jn.110.131193]
- 30 Fani N, Ziadlou R, Shahhoseini M, Baghaban Eslaminejad M. Comparative epigenetic influence of autologous versus fetal bovine serum on mesenchymal stem cells through in vitro osteogenic and adipogenic differentiation. *Exp Cell Res* 2016; 344: 176-182 [PMID: 26481420 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.009]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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)

碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞

背景资料

神经鞘脂 (sphingolipid, SPL) 为细胞膜的重要组成部分, 近年来对其代谢通路研究越来越多, 其代谢产物具有重要的生物活性, 参与细胞的增殖凋亡及肿瘤的发生发展。碱性神经酰胺酶 (alkaline ceramidase, ACER) 是 SPL 代谢通路中一种重要的酶, 通过调控神经酰胺、神经鞘氨醇/1-磷酸神经鞘氨醇之间的比率, 介导着细胞的各种生物学活动。

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室 广西壮族自治区桂林市 541001

金俊飞, 桂林医学院中美健康与疾病脂质研究中心 广西壮族自治区桂林市 541001

董明骏, 在读硕士, 主要从事神经鞘脂的代谢研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81572738; 广西自然科学基金重大项目, No. 2015GXNSFEA139003。

作者贡献分布: 此课题由董明骏、何松青及金俊飞共同设计; 董明骏完成文献收集与论文写作; 金俊飞与江克清修改与审核。

通讯作者: 金俊飞, 教授, 541001, 广西壮族自治区桂林市乐群路15号, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室。
changliangzijin@163.com
电话: 0773-2810411

收稿日期: 2016-07-27
修回日期: 2016-08-01
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jun-Fei Jin, China-USA Lipids in Health and Disease Research Center (LHDRC), Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572738; the Major Program of Guangxi

Natural Sciences Foundation, No. 2015GXNSFEA139003.

Correspondence to: Jun-Fei Jin, Professor, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, 15 Lequn Road, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. changliangzijin@163.com

Received: 2016-07-27

Revised: 2016-08-01

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

Abstract

Alkaline ceramidases (ACERs) are a class of ceramidases (CDase), and three types including ACER1, ACER2, and ACER3 have been identified. ACERs can catalyze the hydrolysis of ceramide (Cer) to generate sphingosine (SPH), and SPH is further phosphorylated to produce sphingosine-1-phosphate (S1P). Cer, SPH, and S1P are several important bioactive metabolites of sphingolipids. ACERs regulate the balance of Cer, SPH and S1P, and thus mediate cell proliferation, differentiation, survival, apoptosis, and tumor initiation and development. This article reviews the biochemical properties and biological function of ACER and its role in liver cancer.

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

Key Words: Alkaline ceramidase; Ceramide; Sphingosine-1-phosphate; Hepatocellular carcinoma

Dong MJ, Jiang KQ, He SQ, Jin JF. Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3884-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3884>

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

摘要

碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶(ceramidases, CDase)的一种, 现已发现3种, 分别是ACER1、ACER2、ACER3. 碱性神经酰胺酶能催化水解神经酰胺(ceramide, Cer)生成神经鞘氨醇(sphingosine, SPH), SPH进一步磷酸化生成1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P). Cer、SPH和S1P是具有生物活性的最重要的神经鞘脂代谢产物之一, ACERs通过催化SPH的产生、调控Cer和S1P的平衡, 从而调控细胞的增殖、分化、存活、凋亡, 并影响相关疾病的发生发展. 本文就ACER的生化特性、生物学功能及其在细胞行为、相关疾病尤其是在肝癌中的作用进行探讨.

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

关键词: 碱性神经酰胺酶; 神经酰胺; 1-磷酸神经鞘氨醇; 肝癌

核心提要: 碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶的一种, 有ACER1、ACER2、ACER3 3个亚型. ACER具有丰富的生物学功能, 对细胞的新陈代谢有着重要的调控作用, 而ACER2在肝癌中的高表达提示着他在肝癌的发生发展中扮演了重要角色.

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞. 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3884-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3884>

0 引言

神经鞘脂(sphingolipid, SPL)作为细胞膜的重要组成部分, 广泛存在于各类生物中. 随着近年对SPL的研究越来越多, 其功能和代谢意义得到极大丰富和完善, 已有研究表明SPL是细胞信号转导通路的参与者, 作为第一和第二信使介导着细胞的各种生物学活动. 神经酰胺(ceramide, Cer)、神经鞘氨醇(sphingosine, SPH)和1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)作为SPL三大主要代谢产物, 他们在细胞的各项生物学活动中饰演着重要角色.

Cer为神经鞘脂代谢通路的重要脂质分子, 亚型较多, 其分类根据分子结构中碳原子

数目来定^[1]. 细胞中Cer主要来源有: Cer从头合成^[2]、神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)在神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, Smase)催化下生成^[3]、SPH在神经酰胺合成酶催化下生成^[4]以及脑苷脂类在脑苷脂酶催化下生成^[5]. Cer是一种具有生物活性的脂质分子, 介导细胞的生长阻滞及分化^[6], 抑制细胞增殖及促进凋亡^[7-9], 参与应激、免疫、炎症^[10]等多种生理功能. 并且Cer也影响肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡, 对于肿瘤的发生发展有着重要的意义^[11-14]. SPH由神经酰胺酶(Cdase)水解Cer生成, 也具有促进细胞生长停滞和凋亡的作用^[15-17]. S1P由SK磷酸化SPH生成的, S1P主要是通过其5种细胞表面受体(S1PR 1-5)发挥生物学效应^[3], 通过和相应的受体结合参与血管生成^[18-20]及调控细胞的增殖、分化和存活^[21,22]. Cer到S1P的代谢通路一直被称为“神经鞘脂变阻器”, Cer和SPH促进细胞生长停滞和凋亡; 而S1P则促进细胞生存与增殖; 他们之间的平衡调节着细胞的增殖和凋亡^[23], 因此这个平衡被认为在抗肿瘤治疗的研究中有着重要的意义^[24]. CDase作为“神经鞘脂变阻器”中的一个重要酶, 与神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)一起调控细胞内Cer的生成和水解, 介导Cer、SPH和S1P之间的平衡, 参与细胞的各类生理活动. 因此, 越来越多的研究开始关注神经鞘磷脂通路上一一些重要酶及代谢产物在肿瘤中的作用.

1 神经酰胺酶的背景介绍

CDase根据其反应所需要的最适pH值, 分为酸性神经酰胺酶(AC/ASA1)、中性神经酰胺酶(NC/ASA2)和碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER). AC分布于溶酶体, 最佳的pH值为4.5, 以中链不饱和神经酰胺作为底物^[25,26]. NC作为一个II型整合膜蛋白分布于质膜(plasma membrane, PM)的外小叶, 具有范围较宽的最佳pH值, 范围从7到9, 相对于其他CDase, NC更倾向以天然D-erythroceramide作为底物^[27-30]. 2000年, 人类第1个碱性神经酰胺酶被克隆出来. 目前3种不同的人类碱性神经酰胺酶基因已被确定, 这些基因的蛋白产物分子量都约为31 kDa, 最适pH值在8.5和9.5之间. 所有ACER分布于细胞内质网及高尔基体, 选择性的以各类Cer作为底物^[31,32]. 依据其基因编码的差异, ACER分为ACER1、

■ 研究前沿

近年来随着对ACER研究不断深入, ACER在细胞的作用机制不断得到完善, 已有研究表明ACER2与肝癌有关, 但具体作用机制尚不清楚, 所以对于其在肝癌或其他肿瘤作用机制的研究成为今后的研究重点.

■ 相关报道

多项研究表明在正常肝组织中碱性神经酰胺酶(haCER2)mRNA表达水平低,而在肝癌组织中高表达,说明ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用。Huang等的研究发现在HepG2细胞中,p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调,因此推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点。

ACER2、ACER3, 这些CDase分布在不同的细胞内显示不同的底物特异性。3种ACER活性都能被 Ca^{2+} 增强,被 Zn^{2+} 及SPH抑制。Xu等^[32]通过研究发现人的红细胞只存在ACERs(ACER1、ACER2、ACER3),调节红细胞中SPH和S1P的生成,对于K562细胞株的红系分化起关键作用;在小鼠红细胞中ACERs高表达,静脉注射ACERs抑制剂D-e-MAPP能降低红细胞和血浆的SPH和S1P,由此表明,在红细胞中ACERs的活性对S1P前体SPH的产生起着关键的作用。

2 ACER1的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶1(ACER1/ASAH3)分子量为31 kDa,是一种含264个氨基酸的蛋白质,人类碱性神经酰胺酶1(human alkaline ceramidase 1, haCER1)编码基因位于人的第19号染色体(19p13.3)上,在人体皮肤组织中高表达,而在其他组织中的表达量很少甚至不存在^[33,34]。ACER1存在于细胞内质网,酶反应最适pH值是8.5,ACER1更倾向于以长链不饱和的神经酰胺作为底物^[33-35]。Sun等^[35]研究发现细胞外 Ca^{2+} 能诱导人表皮角质形成细胞(human embryonic kidney, HEK)的生长抑制和分化作用,而haCER1在HEK中高表达,HEK的haCER1表达受 Ca^{2+} 和表皮生长因子调控,在高钙环境下haCER1被激活和上调,而表皮生长因子能使haCER1表达下调。HEK中haCER1的高表达增加SPH和S1P而减少长链神经酰胺,以及促进 Ca^{2+} 诱导的HEK的生长抑制和分化作用,而RNAi沉默haCER1有着相反的作用。由此表明ACER1在调节 Ca^{2+} 诱导的HEK的分化和生长停滞起着重要的作用^[35]。另据报道,S1P具有抑制HEK增殖和促其分化的作用^[36,37]。因此可以推断,haCER1通过控制S1P的产生来调控HEK的细胞分化和生长停滞。

3 ACER2的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶2(ACER2/ASAH3L)相对分子质量大小为31.3 kDa,由275个氨基酸组成,人类碱性神经酰胺酶2(haCER2)的编码基因位于9号染色体(9p22.1)上^[32,38],在人体多种组织细胞中广泛表达,其中在胎盘的表达最高^[38]。ACER2位于高尔基体,酶反应最适pH值是9.0,优先选择长链或者超长链神经酰胺作为底物^[38,39]。

Xu等^[38]指出ACER2促进细胞SPH和S1P的产生,而ACER2过表达能诱导SPH过量生成、积累使细胞高尔基体破裂而诱发细胞生长抑制,说明细胞的正常生理功能需ACER2严格的调控;HeLa细胞无血清培养条件下ACER2的表达水平上调,RNAi沉默ACER2促进无血清诱导的生长抑制和凋亡;这些结果表明ACER2通过调控SPH及S1P的水平来影响细胞增殖和凋亡。刘竹等^[40]通过测定haCER2基因的启动子区域位点、转录起始位点及其核心启动子区域位点发现haCER2基因启动子区域中存在Sp1、AP-1和GATA-1等转录因子的结合位点,表明在haCER2基因的转录调控中这些转录因子可能发挥着重要的作用;而启动子区域的这些转录因子与细胞增殖、凋亡和肿瘤有关^[41,42],由此可以推测Sp1、GATA-1和AP-1等这些转录因子影响haCER2基因的转录调控从而介导着细胞生命活动和肿瘤的发生与发展。Xu等^[43]最近研究发现用DNA损伤剂化疗药物阿霉素处理HCT116细胞能增加ACER2表达和SPH水平;ACER2高表达增加HeLa细胞SPH水平,而沉默HCT116细胞ACER2能抑制阿霉素所诱导的SPH升高,表明阿霉素可通过上调ACER2来提高SPH水平。沉默ACER2能抑制阿霉素诱导的HCT116细胞凋亡和多聚ADP核糖聚合酶(PARP)分子断裂;而ACER2高表达则导致HeLa细胞凋亡、坏死细胞数量增加以及PARP分子的断裂,这表明阿霉素是通过ACER2通路来增加细胞中的SPH水平,从而诱导程序性细胞死亡(PCD)。Mao等^[44]发现ACER2高表达促进N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide(4-HPR)诱导的T-REx-HeLa细胞凋亡,而ACER2沉默具有相反的效果;在T-REx-HeLa细胞中过表达ACER2并联合二氢神经酰胺脱氢酶(DES)的抑制剂GT11处理后,显著增加二氢神经鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHS)的产生,从而诱导细胞凋亡,而单独的ACER2过表达或者GT11处理则没有类似的效果。总之,肿瘤细胞中ACER2/DHS通路参与4-HPR的细胞毒作用,ACER2上调可介导4-HPR的抗肿瘤作用,增加ACER2活性可提高4-HPR抗肿瘤效果。Sun等^[45]在T-REx HeLa细胞研究发现ACER2的高表达提高SPH水平,导致 β 1整合素成熟水平降低,从而抑制参与细胞黏附的纤维连接蛋白或者胶原蛋白;MCF-7细胞中RNAi

沉默ACER2则具有相反的作用. 这些结果表明, ACER2能够通过控制SPH形成, 调节 β 1整合素成熟, 因而ACER2/SPH通路在调节 β 1整合素成熟和细胞黏附中起着重要的作用^[45].

4 ACER3的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶3(ACER3/APHC/PHCA), 分子量为31.6 kDa, 由267个氨基酸组成, 人碱性神经酰胺酶3(haCER3)也称作haPHC(human alkaline phytoceramidase), 编码基因定位于人类第11号染色体(11p13.5)上^[31]. ACER3存在于胞浆内质网和高尔基体中, 在大多数组织中都有表达^[31,46], 以长链不饱和神经酰胺作为底物^[31,35,47]. 有研究^[31]表明ACER3作为管家基因负责特定的神经酰胺代谢, 以维持细胞中SPH、DHS或植物鞘氨醇及代谢通路上其他脂质分子的标准水平. 研究^[47]发现ACER3的沉默能抑制细胞增殖和上调周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21(CIP1/WAF1), 也能抑制无血清诱导的细胞凋亡; 阻断p21(CIP1/WAF1)的上调能减弱ACER3基因沉默对细胞增殖的抑制作用, 表明ACER3基因沉默使p21(CIP1/WAF1)上调从而抑制细胞增殖; 另外还发现ACER3沉默能上调ACER2的表达, 表明ACER3与ACER2联合参与调节细胞增殖和存活. Wang等^[48]研究认为ACER3缺乏使大脑中的神经鞘脂类稳态失调, 导致浦肯野细胞变性及小脑共济失调; 大脑中Cer和S1P稳态失衡与神经退行性病变有关; 研究还发现ACER3在小鼠大脑中主要催化不饱和长链神经酰胺C_{18:1}-神经酰胺的水解; 并且ACER3在小鼠大脑中随着年龄增大而增加; 通过ACER3基因敲除小鼠模型研究发现ACER3基因敲除导致小鼠大脑中不饱和长链神经酰胺积累, 降低SPH和S1P水平, 从而导致小脑浦肯野细胞退变及小脑运动协调和平衡的缺陷. 综上所述, ACER3调控Cer、SPH、S1P等各种神经鞘脂之间平衡及在防止浦肯野细胞的过早退化中起重要作用. 该研究对小脑正常老化提出新的见解, 阐明了ACER3通过调控神经鞘脂代谢, 进而影响与衰老有关的神经退行性疾病的关系, 为今后进一步探索神经系统疾病的治疗方法有重要意义.

5 碱性神经酰胺酶与肝癌

Graveel等^[49]首次在小鼠中克隆出小鼠肝癌

相关基因(CRG-L1)即小鼠碱性神经酰胺酶2(maCER2), 并且发现在小鼠肝癌组织中maCER2 mRNA明显上调. 已有研究^[35,38]发现haCER2 mRNA在正常肝组织表达水平低, 而在肝癌中高表达; haCER2和maCER2是同源物, 由此可以推测ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用, 可能与肝癌发生发展有密切关系. 在人肝癌细胞株中无血清培养能使haCER2 mRNA增加, 上调haCER2的活性^[38]. Huang等^[50]的研究发现在HepG2细胞中p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调, 无血清培养影响p38 MAPK信号通路, 使转录因子AP-1活化从而调节haCER2 mRNA表达; 该信号通路可以解释haCER2在肝癌上调的原因, 因此我们推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点. 众所周知, Cer和SPH调节细胞分化、生长抑制和凋亡, 而S1P有着相反作用, 通过改变Cer/SPH及S1P的比例, ACER表达水平的差异可以导致细胞和肿瘤不同的结局. 我们推测在肝癌中ACER2的高表达, 导致Cer的水平降低, 而Cer的降低, S1P增加会促进肿瘤生长, 加速癌症进展^[24]; 通过ACER2控制Cer/SPH和S1P的平衡, 可能影响肝癌的发生发展; 那么抑制ACER2的表达, 调节Cer/SPH和S1P之间的平衡, 有助于肝癌的治疗. 如果推测正确的话, ACER2将成为肝癌化学治疗干预的一个重要靶点. 目前关于ACER的细胞生物学功能或肿瘤的研究相对较少, 很多作用机制还不明朗, 他在肿瘤及肝癌中的具体作用机制并不明确. ACER作为肝癌或其他肿瘤治疗的一个潜在靶点, 今后可以做进一步的深入研究.

6 结论

随着人们对神经鞘脂信号通路的深入研究, 其生物学功能以及在肿瘤发生与发展中的作用将不断得到完善. CDase作为神经鞘磷脂代谢通路上的一种重要酶, 在细胞增殖、分化、凋亡等各项活动中发挥重要的作用. 由于CDase在组织细胞中的分布、表达水平的高低、底物的不同等种种区别, 3种CDase发挥着不同的作用. 然而, 针对CDase的研究不多, 大多研究以酸性和碱性神经酰胺酶为主, 而ACER的研究尚未完全展开, 研究成果相对较少. 目前, ACER在肝癌中的重要作用被忽视, 相关研究

■创新盘点

本文首次对近几年来有关ACER的研究进行系统的总结, 分别从ACER1、ACER2、ACER3的生化特性, 生物学活性及在相关疾病尤其在肝癌中的研究进展进行介绍.

■应用要点

本文研究ACER的生物学功能, 及在肝癌发生发展中的作用, 对进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及未来探索肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

较少, 作用机制还不清楚。所以在以后的工作中, 我们将深入研究ACER在肝癌或者其他肿瘤发生发展中的作用及机制, 为肝癌或者其他肿瘤的治疗提供新策略。通过研究ACER在肝癌发生发展中的作用, 对我们进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

7 参考文献

- Ishikawa J, Shimotoyodome Y, Ito S, Miyauchi Y, Fujimura T, Kitahara T, Hase T. Variations in the ceramide profile in different seasons and regions of the body contribute to stratum corneum functions. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 151-162 [PMID: 22987221 DOI: 10.1007/s00403-012-1286-5]
- Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 604-616 [PMID: 15286740 DOI: 10.1038/nrc1411]
- Taha TA, Argraves KM, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1682: 48-55 [PMID: 15158755 DOI: 10.1016/j.bbalip.2004.01.006]
- Artetxe I, Sergelius C, Kurita M, Yamaguchi S, Katsumura S, Slotte JP, Maula T. Effects of sphingomyelin headgroup size on interactions with ceramide. *Biophys J* 2013; 104: 604-612 [PMID: 23442911 DOI: 10.1016/j.bpj.2012.12.026]
- Kanbe H, Kamijo Y, Nakajima T, Tanaka N, Sugiyama E, Wang L, Fang ZZ, Hara A, Gonzalez FJ, Aoyama T. Chronic ethanol consumption decreases serum sulfatide levels by suppressing hepatic cerebroside sulfotransferase expression in mice. *Arch Toxicol* 2014; 88: 367-379 [PMID: 24065054 DOI: 10.1007/s00204-013-1132-3]
- Mizutani Y, Sun H, Ohno Y, Sassa T, Wakashima T, Obara M, Yuyama K, Kihara A, Igarashi Y. Cooperative Synthesis of Ultra Long-Chain Fatty Acid and Ceramide during Keratinocyte Differentiation. *PLoS One* 2013; 8: e67317 [PMID: 23826266 DOI: 10.1371/journal.pone.0067317]
- Pettus BJ, Chalfant CE, Hannun YA. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 114-125 [PMID: 12531544 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00331-1]
- Rego A, Costa M, Chaves SR, Matmati N, Pereira H, Sousa MJ, Moradas-Ferreira P, Hannun YA, Costa V, Côrte-Real M. Modulation of mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by ceramide metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e48571 [PMID: 23226203 DOI: 10.1371/journal.pone.0048571]
- Lin HY, Delmas D, Vang O, Hsieh TC, Lin S, Cheng GY, Chiang HL, Chen CE, Tang HY, Crawford DR, Whang-Peng J, Hwang J, Liu LF, Wu JM. Mechanisms of ceramide-induced COX-2-dependent apoptosis in human ovarian cancer OVCAR-3 cells partially overlapped with resveratrol. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1940-1954 [PMID: 23495037 DOI: 10.1002/jcb.24539]
- Jung JS, Shin KO, Lee YM, Shin JA, Park EM, Jeong J, Kim DH, Choi JW, Kim HS. Anti-inflammatory mechanism of exogenous C2 ceramide in lipopolysaccharide-stimulated microglia. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1016-1026 [PMID: 23384839 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.01.020]
- Iwayama H, Ueda N. Role of mitochondrial Bax, caspases, and MAPKs for ceramide-induced apoptosis in renal proximal tubular cells. *Mol Cell Biochem* 2013; 379: 37-42 [PMID: 23543151 DOI: 10.1007/s11010-013-1624-8]
- Kujjo LL, Acton BM, Perkins GA, Ellisman MH, D'Estaing SG, Casper RF, Jurisicova A, Perez GI. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 43-52 [PMID: 23246342 DOI: 10.1016/j.mad.2012.12.001]
- Jiang W, Ogretmen B. Ceramide stress in survival versus lethal autophagy paradox: ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Autophagy* 2013; 9: 258-259 [PMID: 23182807 DOI: 10.4161/auto.22739]
- Best C, Calianese D, Szulak K, Cammarata G, Brum G, Carbone T, Still E, Higgins K, Ji F, DI W, Wanebo H, Wan Y. Paclitaxel disrupts polarized entry of membrane-permeable C6 ceramide into ovarian cancer cells resulting in synchronous induction of cell death. *Oncol Lett* 2013; 5: 1854-1858 [PMID: 23833655 DOI: 10.3892/ol.2013.1305]
- Menaldino DS, Bushnev A, Sun A, Liotta DC, Symolon H, Desai K, Dillehay DL, Peng Q, Wang E, Allegood J, Trotman-Pruett S, Sullards MC, Merrill AH. Sphingoid bases and de novo ceramide synthesis: enzymes involved, pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2003; 47: 373-381 [PMID: 12676511 DOI: 10.1016/S1043-6618(03)00054-9]
- Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 153-162 [PMID: 12531549 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00336-0]
- Woodcock J. Sphingosine and ceramide signalling in apoptosis. *IUBMB Life* 2006; 58: 462-466 [PMID: 16916783 DOI: 10.1080/15216540600871118]
- Paik JH, Chae Ss, Lee MJ, Thangada S, Hla T. Sphingosine 1-phosphate-induced endothelial cell migration requires the expression of EDG-1 and EDG-3 receptors and Rho-dependent activation of alpha vbeta3- and beta1-containing integrins. *J Biol Chem* 2001; 276: 11830-11837 [PMID: 11150298 DOI: 10.1074/jbc.M009422200]
- Miura Y, Yatomi Y, Rile G, Ohmori T, Satoh K, Ozaki Y. Rho-mediated phosphorylation of focal adhesion kinase and myosin light chain in human endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate, a bioactive lysophospholipid released from activated platelets. *J Biochem* 2000; 127: 909-914 [PMID: 10788802]
- Kimura T, Watanabe T, Sato K, Kon J, Tomura H, Tamama K, Kuwabara A, Kanda T, Kobayashi I, Ohta H, Ui M, Okajima F. Sphingosine 1-phosphate stimulates proliferation and migration of human endothelial cells possibly

- through the lipid receptors, Edg-1 and Edg-3. *Biochem J* 2000; 348 Pt 1: 71-76 [PMID: 10794715]
- 21 English D, Welch Z, Kovala AT, Harvey K, Volpert OV, Brindley DN, Garcia JG. Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis. *FASEB J* 2000; 14: 2255-2265 [PMID: 11053247 DOI: 10.1096/fj.00-0134com]
 - 22 Ohmori T, Yatomi Y, Okamoto H, Miura Y, Rile G, Satoh K, Ozaki Y. G(i)-mediated Cas tyrosine phosphorylation in vascular endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate: possible involvement in cell motility enhancement in cooperation with Rho-mediated pathways. *J Biol Chem* 2001; 276: 5274-5280 [PMID: 11056155 DOI: 10.1074/jbc.M005405200]
 - 23 Cuvillier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek PG, Coso OA, Gutkind S, Spiegel S. Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate. *Nature* 1996; 381: 800-803 [PMID: 8657285 DOI: 10.1038/381800a0]
 - 24 Maceyka M, Payne SG, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 193-201 [PMID: 12531554 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00341-4]
 - 25 He X, Okino N, Dhami R, Dagan A, Gatt S, Schulze H, Sandhoff K, Schuchman EH. Purification and characterization of recombinant, human acid ceramidase. Catalytic reactions and interactions with acid sphingomyelinase. *J Biol Chem* 2003; 278: 32978-32986 [PMID: 12815059 DOI: 10.1074/jbc.M301936200]
 - 26 Ferlinz K, Kopal G, Bernardo K, Linke T, Bar J, Breiden B, Neumann U, Lang F, Schuchman EH, Sandhoff K. Human acid ceramidase: processing, glycosylation, and lysosomal targeting. *J Biol Chem* 2001; 276: 35352-35360 [PMID: 11451951 DOI: 10.1074/jbc.M103066200]
 - 27 Hwang YH, Tani M, Nakagawa T, Okino N, Ito M. Subcellular localization of human neutral ceramidase expressed in HEK293 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 37-42 [PMID: 15845354 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.134]
 - 28 Mitsutake S, Tani M, Okino N, Mori K, Ichinose S, Omori A, Iida H, Nakamura T, Ito M. Purification, characterization, molecular cloning, and subcellular distribution of neutral ceramidase of rat kidney. *J Biol Chem* 2001; 276: 26249-26259 [PMID: 11328816 DOI: 10.1074/jbc.M102233200]
 - 29 El Bawab S, Roddy P, Qian T, Bielawska A, Lemasters JJ, Hannun YA. Molecular cloning and characterization of a human mitochondrial ceramidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 21508-21513 [PMID: 10781606 DOI: 10.1074/jbc.M002522200]
 - 30 Novgorodov SA, Riley CL, Yu J, Borg KT, Hannun YA, Proia RL, Kindy MS, Gudiz TI. Essential roles of neutral ceramidase and sphingosine in mitochondrial dysfunction due to traumatic brain injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 13142-13154 [PMID: 24659784 DOI: 10.1074/jbc.M113.530311]
 - 31 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawska A, Galadari SH, Obeid LM. Cloning and characterization of a novel human alkaline ceramidase. A mammalian enzyme that hydrolyzes phytoceramide. *J Biol Chem* 2001; 276: 26577-26588 [PMID: 11356846 DOI: 10.1074/jbc.M102818200]
 - 32 Xu R, Sun W, Jin J, Obeid LM, Mao C. Role of alkaline ceramidases in the generation of sphingosine and its phosphate in erythrocytes. *FASEB J* 2010; 24: 2507-2515 [PMID: 20207939 DOI: 10.1096/fj.09-153635]
 - 33 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawski J, Becker KP, Bielawska A, Galadari SH, Hu W, Obeid LM. Cloning and characterization of a mouse endoplasmic reticulum alkaline ceramidase: an enzyme that preferentially regulates metabolism of very long chain ceramides. *J Biol Chem* 2003; 278: 31184-31191 [PMID: 12783875 DOI: 10.1074/jbc.M303875200]
 - 34 Houben E, Holleran WM, Yaginuma T, Mao C, Obeid LM, Rogiers V, Takagi Y, Elias PM, Uchida Y. Differentiation-associated expression of ceramidase isoforms in cultured keratinocytes and epidermis. *J Lipid Res* 2006; 47: 1063-1070 [PMID: 16477081 DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200]
 - 35 Sun W, Xu R, Hu W, Jin J, Crellin HA, Bielawski J, Szulc ZM, Thiers BH, Obeid LM, Mao C. Upregulation of the human alkaline ceramidase 1 and acid ceramidase mediates calcium-induced differentiation of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 389-397 [PMID: 17713573 DOI: 10.1038/sj.jid.5701025]
 - 36 Schüppel M, Kürschner U, Kleuser U, Schäfer-Korting M, Kleuser B. Sphingosine 1-phosphate restrains insulin-mediated keratinocyte proliferation via inhibition of Akt through the S1P2 receptor subtype. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1747-1756 [PMID: 18219276 DOI: 10.1038/sj.jid.5701259]
 - 37 Kim DS, Kim SY, Kleuser B, Schäfer-Korting M, Kim KH, Park KC. Sphingosine-1-phosphate inhibits human keratinocyte proliferation via Akt/protein kinase B inactivation. *Cell Signal* 2004; 16: 89-95 [PMID: 14607279 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00114-1]
 - 38 Xu R, Jin J, Hu W, Sun W, Bielawski J, Szulc Z, Taha T, Obeid LM, Mao C. Golgi alkaline ceramidase regulates cell proliferation and survival by controlling levels of sphingosine and S1P. *FASEB J* 2006; 20: 1813-1825 [PMID: 16940153 DOI: 10.1096/fj.05-5689com]
 - 39 Sun W, Jin J, Xu R, Hu W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Substrate specificity, membrane topology, and activity regulation of human alkaline ceramidase 2 (ACER2). *J Biol Chem* 2010; 285: 8995-9007 [PMID: 20089856 DOI: 10.1074/jbc.M109.069203]
 - 40 刘竹, 艾青, 兰欢, 吉颖, 杨正梅, 何江宜, 郝晓璐, 宋方洲, 卜友泉. 人ACER2基因启动子的鉴定与初步分析. *中国细胞生物学学报* 2011; 6: 674-680
 - 41 Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFB1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes Cells* 2008; 13: 53-66 [PMID: 18173747 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2007.01144.x]
 - 42 Kobayashi M, Yamamoto M. Regulation of GATA1 gene expression. *J Biochem* 2007; 142: 1-10 [PMID: 17567656 DOI: 10.1093/jb/mvm122]

■名词解释

神经鞘磷脂: 人体内含量最多的神经鞘脂, 广泛存在于各种生物组织中, 由神经鞘氨醇、脂肪酸和磷脂酰胆碱构成。神经鞘磷脂是生物膜的重要组成部分, 分布于细胞膜外侧, 参与细胞信号转导过程。

同行评价

本文深入研究ACER在肝癌发生发展中的作用, 对探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

- 43 Xu R, Wang K, Mileva I, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 and its bioactive product sphingosine are novel regulators of the DNA damage response. *Oncotarget* 2016; 7: 18440-18457 [PMID: 26943039 DOI: 10.18632/oncotarget.7825]
- 44 Mao Z, Sun W, Xu R, Novgorodov S, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 (ACER2) and its product dihydrosphingosine mediate the cytotoxicity of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in tumor cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 29078-29090 [PMID: 20628055 DOI: 10.1074/jbc.M110.105296]
- 45 Sun W, Hu W, Xu R, Jin J, Szulc ZM, Zhang G, Galadari SH, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 regulates beta1 integrin maturation and cell adhesion. *FASEB J* 2009; 23: 656-666 [PMID: 18945876 DOI: 10.1096/fj.08-115634]
- 46 Mao C, Obeid LM. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 424-434 [PMID: 18619555 DOI: 10.1016/j.bbali.2008.06.002]
- 47 Hu W, Xu R, Sun W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 3 (ACER3) hydrolyzes unsaturated long-chain ceramides, and its down-regulation inhibits both cell proliferation and apoptosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 7964-7976 [PMID: 20068046 DOI: 10.1074/jbc.M109.063586]
- 48 Wang K, Xu R, Schrandt J, Shah P, Gong YZ, Preston C, Wang L, Yi JK, Lin CL, Sun W, Spyropoulos DD, Rhee S, Li M, Zhou J, Ge S, Zhang G, Snider AJ, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline Ceramidase 3 Deficiency Results in Purkinje Cell Degeneration and Cerebellar Ataxia Due to Dyshomeostasis of Sphingolipids in the Brain. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005591 [PMID: 26474409 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005591]
- 49 Graveel CR, Jatke T, Madore SJ, Holt AL, Farnham PJ. Expression profiling and identification of novel genes in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001; 20: 2704-2712 [PMID: 11420682 DOI: 10.1038/sj.onc.1204391]
- 50 Huang Z, Huang G, Li Q, Jin J. p38 mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 involved in serum deprivation-induced human alkaline ceramidase 2 upregulation. *Biomed Rep* 2015; 3: 225-229 [PMID: 25798247 DOI: 10.3892/br.2014.394]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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。

MicroRNA-155在肝脏中的作用

扈星, 李昌平

扈星, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

扈星, 在读硕士, 主要从事肝脏病学研究.

作者贡献分布: 本文综述由扈星完成; 李昌平审校.

通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市忠山路3段319号, 西南医科大学附属医院消化内科.
506854209@qq.com
电话: 0830-2580158

收稿日期: 2016-07-25
修回日期: 2016-08-17
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Role of microRNA-155 in the liver

Xing Hu, Chang-Ping Li

Xing Hu, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.
506854209@qq.com

Received: 2016-07-25
Revised: 2016-08-17
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous non-coding small RNAs of 22 nucleotides in length that are found in most eukaryotes. Although miRNAs are highly evolutionally conserved, they show temporal

and tissue specificity. They transcriptionally and posttranscriptionally regulate gene expression by completely or imperfectly base pairing with the 3' untranslated region (3'-UTR) of target mRNAs and modulate cell proliferation, apoptosis and differentiation. MicroRNA-155 (miR-155) is a typical representative miRNA, and abnormal expression or dysfunction of miR-155 function not only affects the development of inflammation and autoimmune diseases, but also plays an important role in tumor proliferation and apoptosis. In recent years, it has been found that miR-155 plays an important role in the differentiation, morphology and function of the liver, and is associated with the development, diagnosis and treatment of liver diseases.

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

Key Words: MicroRNA-155; Virus hepatitis; Alcoholic liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis; Hepatocellular carcinoma

Hu X, Li CP. Role of microRNA-155 in the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3891-3898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3891>

摘要

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长约22个碱基的非编码小RNAs, 广泛存在于真核生物, 在进化上具有高度保守性、时序性和组织特异性, 主要通过mRNAs的3'-UTR区完全或不完全性结合, 影响基因表达的转

■背景资料

微小RNA (microRNAs, miRNAs)是一种非编码的短链RNAs, 可在转录和转录后水平调控靶基因的表达和翻译, 涉及多种细胞发育过程. 研究表明, 微小RNA-155 (microRNA-155, miR-155)是一个典型的多功能miRNA, 参与炎症、感染、免疫等多种生理病理过程, 并与肿瘤的发生、发展关系密切. 近年来发现, miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用, 是miRNAs的研究热点之一.

■同行评议者

曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院

■ 研发前沿

miR-155除了作为肝脏疾病的诊断标志物,还可以作为药物或药物靶点的治疗潜力。miR-155的作用有多基因性,沉默的miR-155有异质性,解析miR-155与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题。

录和转录后调节,调节不同细胞的增殖,凋亡和分化。微小RNA-155(miRNA-155, miR-155)是miRNAs家庭的典型代表,miR-155功能的表达或异常不仅影响炎症及自身免疫性疾病的发展,而且对肿瘤的增殖和凋亡等发挥重要作用。近年来发现,miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用,与肝脏疾病的发生发展、诊断及治疗相关。

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

关键词: 微小RNA-155; 病毒性肝炎; 酒精性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 肝细胞肝癌

核心提要: 微小RNA-155(miRNA-155, miR-155)表达或功能异常与病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞肝癌等肝脏疾病密切相关,并在疾病的发生发展和预后中起着重要的调控作用,有望成为肝脏疾病潜在的诊断工具、预后标志和治疗靶点。

扈星, 李昌平. MicroRNA-155在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3891-3898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3891>

0 引言

微小RNA(miRNAs, miRNAs)是一类真核生物中普遍存在,具有组织特异性、时序性、高度保守性,约22个核苷酸组成的非编码RNA,可作为诊断及判断预后的生物标志物^[1]。miRNAs与靶mRNAs转录物的3'UTR的互补位点相互作用,对靶基因进行翻译抑制或降解,干预不同细胞的增殖,凋亡和分化过程^[2,3]。研究^[4]表明,约50%的人类基因表达受miRNAs的调控,同时,miRNAs亦对多个细胞的信号通路发挥调节作用,互相交织成精密复杂的调控网络,影响多种生物学进程。近年来发现,微小RNA-155(miRNA-155, miR-155)在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用,与肝脏疾病的发生及预后密切相关。因此,本文主要从病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞肝癌几个方面来阐述miR-155在肝脏中的作用,为肝脏疾病的诊断、预后判断和治疗提供理论依据和

新思路。

1 MiRNAs(包括miR-155)的生物合成及功能

MiRNAs在细胞核中由RNA聚合酶II转录产生单顺反子或多顺反子,即pri-miRNAs,对其进行5'端加帽和3'端加多聚腺苷酸尾的加工处理。然后由酶Drosha-DGCR8复合物(也称为微处理器络合物)介导,产生1个约70个核苷酸折叠成的发夹结构即pre-miRNAs,其中包含1个特征碱基序列Exportin5(Exp5)。一旦进入细胞质,在RNA酶III和Dicer酶的作用下,切断pre-miRNAs的环端,产生2条长约22个核苷酸的单链体,其中降解链分解退化,另1条链被装载到成熟miRNAs诱导的沉默复合物中,这是miRNAs生物合成的最后一步。最终效应复合体包括核心蛋白Argonaute,是miRNAs与靶基因mRNAs配对所必需的。根据与靶基因mRNAs的3'-UTR互补的程度,mRNAs受到翻译抑制(如果发生局部的互补性)或mRNAs发生裂解和降解(如果发生完美互补),最终结果都是使mRNAs沉默^[5]。

成熟的miR-155基因序列miR-155-5p: 5'-UUAAGUCUAAUCGUGAUAGGGGU-3'; miR-155-3p: 5'-CUCCUACAUAUUAGCAUUAACA-3'。miR-155是miRNAs的典型代表,被认定为由启动子插入在B细胞淋巴瘤的逆转录病毒整合位点后,激活转录过程所形成,称为B细胞融合群集(B-cell integration cluster, BIC),位于人21号染色体的BIC基因的第三外显子(21q21.3),其表达受BIC转录水平的影响^[6]。

2 MIR-155在病毒性肝炎中的作用

MIR-155从BIC产生,转录在活化的B细胞、T细胞、单核细胞和巨噬细胞^[7,8],广泛参与固有免疫和适应免疫,如抗原呈递、T细胞分化、细胞因子分泌、炎症调节,并对免疫细胞进行监管^[9,10],可正或负调节炎症反应,越来越多的研究集中miR-155在病毒感染的作用。

目前miR-155被认为是新兴的炎症因子,可调控肝脏免疫系统发育和应答、增强抗病毒能力。在获得性自身免疫性肝病和病毒性肝炎中miR-155起重要作用(尤其是病毒性肝炎),相互作用的肝实质细胞和免疫细胞在病毒、细菌、抗原、有毒物质等引起的肝损伤过程中发挥重要作用。miR-155靶向抑制细胞因

子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1), 负反馈阻断细胞因子信号转导过程[如干扰素(interferon, IFN)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等信号通路], 促进细胞因子的分泌, 增强肝脏抗病毒作用^[11]. Podsiad等^[12]也提出miR-155不仅参与构成免疫系统, 而且在调节免疫系统抵抗微生物侵袭中起重要作用. miR-155参与宿主-病毒相互作用和慢性肝脏炎症^[13,14]. Cheng等^[15]指出miR-155通过参与STAT5/T-bet/Tim-3通路调控炎性细胞因子在自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)中表达, 以平衡免疫清除和免疫损伤慢性病毒感染. 病毒不仅能够调节细胞miRNAs水平而且可干扰整体miRNAs的生物合成, miR-155在单核细胞和肝细胞中表达上调, 并作为慢性丙型肝炎病毒感染的正调节因子, 此外, miR-155的表达可调节NK细胞的复制和功能的激活^[16-18]. Liu等^[19]研究表明: 通过靶向乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因表达所需的转录因子或通过直接结合HBV转录因子, miR-155导致HBV转录下调可通过抑制CCAAT增强子结合蛋白[它能够结合增强子II, 核心启动子以及HBV闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的s-启动子]而激活HBVccc DNA的转录.

MiR-155可用于关联炎症和免疫反应, 使用基因敲除小鼠*miR-155*基因, 这些动物显示严重的免疫缺陷, 特别是B细胞应答和T细胞反应受损. 最近研究^[20,21]表明, miR-155作为初级巨噬细胞的组成, 参与NO的产生, 促进脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), polyI:C, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IFN- γ 以及IFN- β , 参与不同类型的炎症反应. Yuhas等^[22]指出, NO是一种信号传导分子, 调节生物活性和免疫、炎症, 在HepG2细胞, 外源性NO通过cGMP/PKG信号介导增加miR-155的表达.

3 MiR-155在酒精性肝病中的作用

肝脏是酒精代谢和损伤的主要靶器官. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是全球慢性肝病的重要原因之一, 包括广泛的肝损伤、单纯酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化及肝细胞肝癌^[23]. 酒精性肝病的病理机制涉及酒精和他的毒性代谢物在肝脏和肠道的相互作用, 活性氧的诱导, 肠道渗透性

增加、肠源性LPS产生增加(LPS是革兰氏阴性细菌细胞壁主要成分, 通过肝脏实质和非实质细胞解毒, 增加的LPS破坏肝体内平衡, 从而导致Kupffer细胞活化), 和炎症级联反应上调等过程^[24]. 新兴证据表明miR-155的异常表达促进酒精性肝病的发展.

在酒精性肝病小鼠模型中发现长期酒精暴露可诱导miR-155在Kupffer细胞中的表达. 酒精性肝病中许多分子都受核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的调控, 应答时, 激活I κ B激酶复合体能使I κ B磷酸化, 然后使其降解, 这样I κ B就能与NF- κ B(他含核定位信号)脱离, NF- κ B入核与包括促存活基因和编码促炎因子、趋化因子、白细胞黏附分子的基因在内的靶标结合, 有研究^[25,26]表明通过NF- κ B活化的Kupffer细胞增加miR-155表达, 上调的miR-155诱导TLR4配体、LPS, 增加肠道通透性, 血清内毒素升高, 增加TNF- α 翻译, 从而促进酒精性肝病. Bala等^[27]也证明了miR-155表达与TNF- α 水平相关, 调控TNF- α -mRNA稳定性, 并有助于增加TNF- α 在Kupffer细胞中表达.

4 MiR-155在非酒精脂肪性肝病中的作用

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由除酒精和其他明确的肝损伤因子导致的, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储存为主要病理特征, 常与2型糖尿病、高脂血症、肥胖等代谢综合征共同出现. NAFLD疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 临床大多表现为单纯性脂肪肝^[28,29].

NAFLD发病机制的研究仍不完善, Tilg等^[30]提出的“多平行打击”假说现逐步取代Day等^[31]提出的“二次打击”假说. “多平行打击”假说认为许多不同的并行进程有助于脂肪变性和肝脏炎症的发展. 肠道微生物具有穿过肠-肝轴的作用, 与胰岛素抵抗, 脂肪组织分泌的激素共同发挥作用, 进而导致能量平衡障碍和全身炎症反应, 诱发内毒素血症. 而在肝脏水平, 游离脂肪酸溢出可导致内质网应激、线粒体功能障碍和炎症反应随之激活, 并行肝脏纤维化和肝细胞再生障碍, 此外, 遗传因素也参与解释NAFLD的发病机制.

甘油三酯(triglyceride, TG)主要在肝脏合成并转移到脂肪组织进行存储, 一旦TG动态平

■ 相关报道

目前国内外文献报道较多、机制研究较为明确的是miR-155在肝细胞肝癌的作用, Kamel等确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和人细胞色素C)有正相关性. 并且研究证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNA, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量, 对将miR-155应用临床具有较大的参考价值.

■ 创新盘点

miRNAs是近年来的研究热点之一, 虽然miR-155是miRNAs家庭的典型代表, 但据相关文献报道miR-122占肝细胞miRNAs总数的70%, 也是研究较多的miRNAs之一。目前就miR-155在肝脏方面作用机制未见有综述报道, 而本文从常见的肝脏疾病进行分别论述, 将近年来研究报道作一综述。

平衡被打乱, 将以异位脂肪蓄积于肝脏, 当脂肪积累超过5%即发生NAFLD。越来越多的证据表明, miR-155参与脂肪细胞分化、维持肝脏生理条件下TG的动态平衡、参与NAFLD的发生^[32]。众所周知, 肝脏是各种物质代谢的重要场所, 同样是脂质代谢(如脂肪酸, TG和胆固醇代谢)的重要场所, 肝脏在脂质消化、吸收、分解、合成、储存和运输等代谢过程中起重要作用。Lin等^[33]通过荧光素酶报告基因检测证明羧酸酯酶3/TG水解酶(CES3/TGH)脂质代谢的调节是miR-155在NAFLD中的作用靶点, 其直接目标是CES3的3'-UTR。Miller等^[34]指出, NAFLD的模型中增加的miR-155的表达可能起着旨在防止肝脏过度脂质积聚的临界稳态的作用, 最终可导致肝损伤, 加速NAFLD的进展。

5 MiR-155在肝纤维化中的作用

近年来研究^[35]发现, miRNAs与肝纤维化密切相关, 参与脂肪细胞分化、肝脏代谢控制、调节脂质代谢、肝星状细胞活化等过程。miR-155在肝纤维化中起重要作用, 进一步探讨其转录后多重途径的潜在调节机制, 阻断相关信号传导途径可逆转此过程, 被证明是一个有前途的治疗肝纤维化的策略^[36,37]。

过度的脂肪堆积引起肝细胞损伤及炎症细胞浸润, 在此基础上激活肝星状细胞、高表达促纤维化因子、纤维组织过度增生是肝纤维化发病的重要机制。Fatima等^[38]指出miR-155的靶基因为肝脏脂质代谢相关基因的转录调节者肝脏X受体 α , 调节胆固醇和脂肪酸代谢, 导致脂肪堆积, 促进肝纤维化。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一模式识别受体, Yang等^[39]研究表明miR-155由TLR配体诱导, 促进炎症因子释放, 通过调节肿瘤坏死因子受体相关因子6, 抑制转化生长因子激活酶1结合蛋白和pellino-1介导的TLR下游的NF- κ B途径, 同时通过影响TNF- α mRNA的稳定性, 增加肝星状细胞的活化, 促进肝纤维化。

肝纤维化的发生除了脂质代谢失常外, 最重要的是炎症反应, 而肝纤维化的形成归因于不断持续放大的炎症反应引起转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的释放, 促进胶原产生, 增加细胞外基质。TGF- β 是导致肝纤维化最重要的细胞因子之一, 而SMAD2

转录因子在TGF- β 信号传导途径中起决定性作用。Louafi等^[40]发现SMAD2是miR-155的目标基因, 过表达的miR-155增加Kupffer细胞中SMAD2的表达, 作用于TGF- β 信号通路, 促进纤维化。Csak等^[37]提出miR-155在多个层面影响肝纤维化, 通过直接和间接目标PDGF、SMAD3和C/EBP β 等发挥作用, PPAR α 是一种参与脂肪酸的摄取, 储存和极低密度脂蛋白合成基因(包括*Adrp*和*Dgat2*, *Cpt1a*和*Fabp4*)的表达调节的转录因子, miR-155缺乏可减弱PPAR α 表达而影响脂肪代谢过程。

Dai等^[41]证明细胞外调节蛋白激酶1(extracellular regulated protein kinases, ERK1)信号通路可促进有丝分裂和纤维化, 加速肝星状细胞的活化。在肝星状细胞和肝实质上皮细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程被认为是加剧成纤维细胞转变的另一个重要的发病机制。因此, 抑制EMT过程和ERK1通路可防止肝纤维化。miR-155可直接结合T细胞因子4(T cell factor 4, TCF4) mRNA的3'-UTR和血管紧张素II受体1(angiotensin II type1 receptor, AGTR1)。TCF4被确定为促进EMT的1个转录因子, AGTR1可增强ERK1信号通路, 促进器官纤维化。推测TCF4和AGTR1可能是miR-155的靶基因, miR-155调控EMT过程和ERK1途径, 从而促进肝纤维化。

6 MiR-155在肝细胞肝癌中的作用

肝细胞肝癌(以下简称肝癌)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率居第3位, 每年有50万新发病例^[42]。miR-155是肿瘤中最常见的上调的miRNAs之一^[43], 也是最早发现的致癌miRNA, 最初是在儿童Burkitt's淋巴瘤中发现。目前国内外文献均提出miR-155的表达增加可促进肝癌的增殖、迁移和克隆, 并且提出miR-155可能用作肝癌的预后标志物和治疗靶点, 但miR-155在肝癌中的具体作用机制却存在不同的研究。

Zhang等^[44]表明miR-155通过靶向ARID2(肝癌一种新的肿瘤抑制基因)介导的Akt促进肝癌生长磷酸化途径, miR-155在肝癌中的表达上调, 其高表达与肝癌的临床恶性程度相关, 包括肿瘤的大小, 高组织学分级和TNM分期。此外, miR-155下调抑制肝癌细胞增

殖, 诱导G₁期阻滞和凋亡。相比之下, miR-155的过表达促进增殖和细胞周期过渡到S期, 抑制细胞凋亡。胰岛素样生长因子-II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) 在肝癌组织中上调, 并且与癌细胞增殖和血管形成^[45,46]相关。El Tayebi等^[47]提出精确的IGF轴的表达调控在肝癌中丢失, 量化的miR-155的表达在肝癌中上调, miR-155在肝癌细胞株中表达的诱导导致IGF-II和胰岛素样生长因子1型受体上调、胰岛素样生长因子结合蛋白-3下调。Huang等^[48]分析已知术后预后的肝癌患者癌旁组织miRNA的表达变化, 经分析得出miR-155和肝癌术后复发存在显著相关性, 敲除miR-155后, 肝癌细胞的生长减缓, 异种移植瘤细胞的死亡增加, 提示miR-155可用于评价肝癌预后的参考。Gerhard等^[49]与Lakner等^[50]研究表明, miR-155过表达促进肝癌细胞增殖, 抑制凋亡, 并证实miR-155的靶基因是Wnt信号通路中的结肠腺瘤性息肉病基因, 增强Wnt信号通路的活性, 导致 β -catenin在细胞核中积累, 细胞周期蛋白D1, c-myc和生存素的表达上调, 进而促进肝癌细胞的增殖和抑制凋亡。Xie等^[51]发现在肝癌组织和邻近组织, 以及感染相关的肝癌患者的非癌变组织中, miR-155的表达水平升高, miR-155通过直接靶向作用于SOX6, 下调P21/waf1/cip1通路或靶向作用于C/EBP β , 增加HepG2细胞增殖, 并用基因敲除技术降低miR-155的内源性表达, 可减少HepG2细胞的增殖。

转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)是多种细胞因子和生长因子主要的信号蛋白之一, 在调控细胞功能以及维持免疫细胞稳态起关键作用。Huffaker等^[52]研究证实STAT1的表达受到miR-155调控, 在人肝癌细胞中, miR-155过表达使SOCS1的表达受到抑制, 伴有STAT1及STAT3磷酸化水平的升高, 引起IFN下游2个靶基因黏病毒抗性蛋白A和IFN刺激基因15表达水平分别上升30%和40%^[53], 促进肝癌的进展。Su等^[54]在HepG2细胞中发现, 过表达miR-155抑制SOCS1的表达正向调节JAK-STAT信号途径, 促进HepG2细胞的STAT1和STAT3磷酸化水平, 进而加速肝癌的进展。Yan等^[55]发现, S100蛋白家族成员之一S100A4可促进细胞运动、微管蛋白聚集、增强细胞的侵袭性, 可显

著促进肝癌细胞的增殖和侵袭能力, 同时上调miR-155的表达, 抑制SOCS1的活性, 从而激活STAT3信号通路, 促进MMP9的表达, 并最终提高肝癌的侵袭能力。

7 结论

目前应用miRNAs治疗肝脏疾病的策略主要有两种, 一种是针对肝脏组织中表达下调的miRNAs, 通过转染miRNAs前体、模拟物或过表达载体以恢复其表达。另一种策略是应用反义技术或特异的miRNAs阻遏物等分子生物学手段抑制其上调。近年来, 抗miRNAs已成为抑制miRNAs功能的有用工具。对于成功应用临床的关键是稳定性、安全性, 以及适当的组织和细胞类型的选择, miRNAs的调节剂通过化学修饰, 共轭和封装得到。目前采用胆固醇缀合, 锁核酸的寡核苷酸和肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)对miRNAs进行化学修饰, 已经被证明在体内具有抑制miRNAs功能的效力^[56,57], 并成功利用抗-miR-155-PNA治疗B细胞淋巴瘤^[58]。

MiR-155在生物体内起着十分重要的作用, 参与肝脏疾病的各个环节, 不仅可用作肝脏疾病诊断的生物标志物, 而且可用于判断患者预后, 有望成为基因治疗的靶点。然而, miR-155的作用有多基因性, 沉默的miR-155有异质性, 即使是在正常细胞也发挥作用, 其沉默的程度和范围都具有局限性, 如何在体内发挥作用, 仍需进一步研究。以miR-155治疗肝脏疾病仍处于探索阶段, 绝大部分研究均为基础性工作, 应用于临床尚待时日^[59]。单纯模拟或敲除miR-155, 可能会因靶基因的复杂性而致某些不良反应; 并且由于肝脏疾病自身复杂性及技术局限性, 需探讨的问题仍很多。循环核酸的检测具有微创和可重复性, 可动态监测miR-155水平, 判断和评估患者预后, 复发风险以及抗肿瘤药物敏感性和耐药性。Kamel等^[60]确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和人细胞色素C)有正相关性。并且有研究^[61,62]证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNAs, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量。但以上研究仍处于试验性阶段, 还需要对临床检验的规范性、统一性、系统性等进行更深入的研究, 建立各种疾病

应用要点

本综述主要阐述miR-155在肝脏中的作用机制, 总结了近年来有关miR-155在肝脏疾病中作用的研究, 对临床医师和研究人员有一定的参考价值, 为进一步阐明肝脏疾病的发病机制, 以及将miR-155应用于肝脏疾病的诊断和治疗提供理论依据和新思路。

名词解释

闭合环状DNA (cccDNA): 乙型肝炎病毒前基因组RNA复制的原始模板, 虽然其含量较少, 每个肝细胞内只有约5-50个拷贝, 但对乙型肝炎病毒的复制以及感染状态的建立具有十分重要的意义, 只有清除了细胞核内的cccDNA, 才能彻底消除乙型肝炎患者病毒携带状态, 是抗病毒治疗的目标; 上皮间叶转化 (EMT): 指上皮细胞失去极性, 经过细胞骨架重塑, 转变成具有迁移能力的间叶细胞的过程。近来研究认为EMT不仅存在胚胎发育过程中, 同时参与组织再生、器官纤维化以及肿瘤浸润转移。EMT能够赋予细胞多样的细胞生物学特性, 如: 迁移、浸润的能力、被诱导成干细胞、防止自身凋亡和衰老以及免疫抑制等。

miRNAs表达谱的数据库。

随着对miR-155认识的不断深入, 以miR-155为桥梁, 在肝脏疾病的诊断、发病机制和靶向治疗等方面, 将会有更广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- 2 Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell* 2013; 153: 516-519 [PMID: 23622238 DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.003]
- 3 Soma M, Maeda Y, Kasakura S, Yabe H. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- 4 Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics* 2015; 5: 1122-1143 [PMID: 26199650 DOI: 10.7150/thno.11543]
- 5 Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *J Cell Physiol* 2010; 222: 540-545 [PMID: 20020507 DOI: 10.1002/jcp.21993]
- 6 Zeng FR, Tang LJ, He Y, Garcia RC. An update on the role of miRNA-155 in pathogenic microbial infections. *Microbes Infect* 2015; 17: 613-621 [PMID: 26072128 DOI: 10.1016/j.micinf.2015.05.007]
- 7 Tili E, Croce CM, Michaille JJ. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *Int Rev Immunol* 2009; 28: 264-284 [PMID: 19811312 DOI: 10.1080/08830180903093796]
- 8 Calame K. MicroRNA-155 function in B Cells. *Immunity* 2007; 27: 825-827 [PMID: 18093533 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.010]
- 9 Zhou H, Huang X, Cui H, Luo X, Tang Y, Chen S, Wu L, Shen N. miR-155 and its star-form partner miR-155* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2010; 116: 5885-5894 [PMID: 20852130 DOI: 10.1182/blood-2010-04-280156]
- 10 Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, Mueller YM, Fraietta JA, Wherry EJ, Turner M, Katsikis PD. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol* 2013; 14: 593-602 [PMID: 23603793 DOI: 10.1038/ni.2576]
- 11 Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev* 2013; 253: 146-157 [PMID: 23550644 DOI: 10.1111/imr.12057]
- 12 Podsiad A, Standiford TJ, Ballinger MN, Eakin R, Park P, Kunkel SL, Moore BB, Bhan U. MicroRNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L465-L475 [PMID: 26589478 DOI: 10.1152/ajplung.00224.2015]
- 13 Cullen BR. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 205-210 [PMID: 23416678 DOI: 10.1038/ni.2537]
- 14 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat*

- Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
- 15 Cheng YQ, Ren JP, Zhao J, Wang JM, Zhou Y, Li GY, Moorman JP, Yao ZQ. MicroRNA-155 regulates interferon- γ production in natural killer cells via Tim-3 signalling in chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2015; 145: 485-497 [PMID: 25772938 DOI: 10.1111/imm.12463]
- 16 Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
- 17 Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
- 18 El-Ekiaby N, Hamdi N, Negm M, Ahmed R, Zekri AR, Esmat G, Abdelaziz AI. Repressed induction of interferon-related microRNAs miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells infected with HCV genotype 4. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 179-186 [PMID: 23650597 DOI: 10.1016/j.fob.2012.07.005]
- 19 Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290 DOI: 10.1016/j.bbagr.2011.04.008]
- 20 Imaizumi T, Tanaka H, Tajima A, Yokono Y, Matsumiya T, Yoshida H, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Hayakari R, Inoue I, Ito E, Satoh K. IFN- γ and TNF- α synergistically induce microRNA-155 which regulates TAB2/IP-10 expression in human mesangial cells. *Am J Nephrol* 2010; 32: 462-468 [PMID: 20948191 DOI: 10.1159/000321365]
- 21 O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1604-1609 [PMID: 17242365 DOI: 10.1073/pnas.0610731104]
- 22 Yuhas Y, Berent E, Ashkenazi S. Effect of nitric oxide on microRNA-155 expression in human hepatic epithelial cells. *Inflamm Res* 2014; 63: 591-596 [PMID: 24687397 DOI: 10.1007/s00011-014-0730-8]
- 23 Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138]
- 24 Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G. Micro-RNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2217-2224 [PMID: 25156614 DOI: 10.1111/acer.12483]
- 25 Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444 [PMID: 21062749 DOI: 10.1074/jbc.M110.145870]

- 26 McDaniel K, Herrera L, Zhou T, Francis H, Han Y, Levine P, Lin E, Glaser S, Alpini G, Meng F. The functional role of microRNAs in alcoholic liver injury. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 197-207 [PMID: 24400890 DOI: 10.1111/jcmm.12223]
- 27 Bala S, Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 498232 [PMID: 22518321 DOI: 10.1155/2012/498232]
- 28 Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 171-180 [PMID: 15712657]
- 29 Liu W, Cao H, Yan J, Huang R, Ying H. 'Micro-managers' of hepatic lipid metabolism and NAFLD. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2015; 6: 581-593 [PMID: 26198708 DOI: 10.1002/wrna.1295]
- 30 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 31 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 32 Chen Y, Siegel F, Kipschull S, Haas B, Fröhlich H, Meister G, Pfeifer A. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun* 2013; 4: 1769 [PMID: 23612310 DOI: 10.1038/ncomms2742]
- 33 Lin X, Jia J, Du T, Li W, Wang X, Wei J, Lin X, Zeng H, Yao L, Chen X, Zhuang J, Weng J, Liu Y, Lin J, Wu Q, Wang W, Yao K, Xu K, Xiao D. Overexpression of miR-155 in the liver of transgenic mice alters the expression profiling of hepatic genes associated with lipid metabolism. *PLoS One* 2015; 10: e0118417 [PMID: 25799309 DOI: 10.1371/journal.pone.0118417]
- 34 Miller AM, Gilchrist DS, Nijjar J, Araldi E, Ramirez CM, Lavery CA, Fernández-Hernando C, McInnes IB, Kurowska-Stolarska M. MiR-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e72324 [PMID: 23991091 DOI: 10.1371/journal.pone.0072324]
- 35 Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 827-887 [PMID: 21742789 DOI: 10.1152/physrev.00006.2010]
- 36 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 37 Csak T, Bala S, Lippai D, Kodys K, Catalano D, Iracheta-Vellve A, Szabo G. MicroRNA-155 Deficiency Attenuates Liver Steatosis and Fibrosis without Reducing Inflammation in a Mouse Model of Steatohepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0129251 [PMID: 26042593 DOI: 10.1371/journal.pone.0129251]
- 38 Fatima A, Waters S, O'Boyle P, Seoighe C, Morris DG. Alterations in hepatic miRNA expression during negative energy balance in postpartum dairy cattle. *BMC Genomics* 2014; 15: 28 [PMID: 24428929 DOI: 10.1186/1471-2164-15-28]
- 39 Yang LL, Liu JQ, Bai XZ, Fan L, Han F, Jia WB, Su LL, Shi JH, Tang CW, Hu DH. Acute downregulation of miR-155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 153-159 [PMID: 25264197 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.077]
- 40 Louafi F, Martinez-Nunez RT, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-155 targets SMAD2 and modulates the response of macrophages to transforming growth factor- β . *J Biol Chem* 2010; 285: 41328-41336 [PMID: 21036908 DOI: 10.1074/jbc.M110.146852]
- 41 Dai W, Zhao J, Tang N, Zeng X, Wu K, Ye C, Shi J, Lu C, Ning B, Zhang J, Lin Y. MicroRNA-155 attenuates activation of hepatic stellate cell by simultaneously preventing EMT process and ERK1 signalling pathway. *Liver Int* 2015; 35: 1234-1243 [PMID: 25142507 DOI: 10.1111/liv.12660]
- 42 Tang B, Li Y, Zhao L, Yuan S, Wang Z, Li B, Chen Q. Stable isotope dimethyl labeling combined with LTQ mass spectrometric detection, a quantitative proteomics technology used in liver cancer research. *Biomed Rep* 2013; 1: 549-554 [PMID: 24648984 DOI: 10.3892/br.2013.100]
- 43 Higgs G, Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma* 2013; 3: 17 [PMID: 24073882 DOI: 10.1186/2043-9113-3-17]
- 44 Zhang L, Wang W, Li X, He S, Yao J, Wang X, Zhang D, Sun X. MicroRNA-155 promotes tumor growth of human hepatocellular carcinoma by targeting ARID2. *Int J Oncol* 2016; 48: 2425-2434 [PMID: 27035278 DOI: 10.3892/ijo.2016.3465]
- 45 Bae MH, Lee MJ, Bae SK, Lee OH, Lee YM, Park BC, Kim KW. Insulin-like growth factor II (IGF-II) secreted from HepG2 human hepatocellular carcinoma cells shows angiogenic activity. *Cancer Lett* 1998; 128: 41-46 [PMID: 9652791]
- 46 Lahm H, Gittner K, Krebs O, Sprague L, Deml E, Oesterle D, Hoeflich A, Wanke R, Wolf E. Diethylnitrosamine induces long-lasting re-expression of insulin-like growth factor II during early stages of liver carcinogenesis in mice. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 69-79 [PMID: 12127304]
- 47 El Tayebi HM, Waly AA, Assal RA, Hosny KA, Esmat G, Abdelaziz AI. Transcriptional activation of the IGF-II/IGF-1R axis and inhibition of IGFBP-3 by miR-155 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3206-3212 [PMID: 26722313 DOI: 10.3892/ol.2015.3725]
- 48 Huang YH, Lin KH, Chen HC, Chang ML, Hsu CW, Lai MW, Chen TC, Lee WC, Tseng YH, Yeh CT. Identification of postoperative prognostic microRNA predictors in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e37188 [PMID: 22629365 DOI: 10.1371/journal.pone.0037188]
- 49 Gerhard GS, DiStefano JK. Micro RNAs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 226-234 [PMID: 25729477 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.226]
- 50 Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. microRNAs: fad or future of liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2536-2542 [PMID: 21633658 DOI: 10.3748/wjg.v17.i20.2536]
- 51 Xie Q, Chen X, Lu F, Zhang T, Hao M, Wang Y, Zhao J, McCrae MA, Zhuang H. Aberrant expression of microRNA 155 may accelerate cell

同行评价

miR-155是一个与炎症及自身免疫性疾病的发生发展相关的多功能基因,近年来得到广泛研究。本综述从miR-155的生物合成及功能,将miR-155与肝脏疾病的作用分别进行总结,条理清楚,论述简明,报道新颖,具有一定的临床意义。

- proliferation by targeting sex-determining region Y box 6 in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 2431-2442 [PMID: 21989846 DOI: 10.1002/cncr.26566]
- 52 Huffaker TB, O'Connell RM. miR-155-SOCS1 as a Functional Axis: Satisfying the Burden of Proof. *Immunity* 2015; 43: 3-4 [PMID: 26200005 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.020]
- 53 Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, Vijayasathya C, Hooks JJ, Redmond TM. Inflammatory cytokines regulate microRNA-155 expression in human retinal pigment epithelial cells by activating JAK/STAT pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 390-395 [PMID: 20950585 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.042]
- 54 Su C, Hou Z, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells. *Virol J* 2011; 8: 354 [PMID: 21762537 DOI: 10.1186/1743-422X-8-354]
- 55 Yan XL, Jia YL, Chen L, Zeng Q, Zhou JN, Fu CJ, Chen HX, Yuan HF, Li ZW, Shi L, Xu YC, Wang JX, Zhang XM, He LJ, Zhai C, Yue W, Pei XT. Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis. *Hepatology* 2013; 57: 2274-2286 [PMID: 23316018 DOI: 10.1002/hep.26257]
- 56 Fabani MM, Abreu-Goodger C, Williams D, Lyons PA, Torres AG, Smith KG, Enright AJ, Gait MJ, Vigorito E. Efficient inhibition of miR-155 function in vivo by peptide nucleic acids. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 4466-4475 [PMID: 20223773 DOI: 10.1093/nar/gkq160]
- 57 Lennox KA, Behlke MA. Chemical modification and design of anti-miRNA oligonucleotides. *Gene Ther* 2011; 18: 1111-1120 [PMID: 21753793 DOI: 10.1038/gt.2011.100]
- 58 Babar IA, Cheng CJ, Booth CJ, Liang X, Weidhaas JB, Saltzman WM, Slack FJ. Nanoparticle-based therapy in an in vivo microRNA-155 (miR-155)-dependent mouse model of lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E1695-E1704 [PMID: 22685206 DOI: 10.1073/pnas.1201516109]
- 59 Unlu S, Tang S, Wang E, Martinez I, Tang D, Bianchi ME, Zeh HJ, Lotze MT. Damage associated molecular pattern molecule-induced microRNAs (DAMPmiRs) in human peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2012; 7: e38899 [PMID: 22745684 DOI: 10.1371/journal.pone.0038899]
- 60 Kamel RR, Amr KS, Afify M, Elhosary YA, Hegazy AE, Fahim HH, Ezzat WM. Relation between microRNAs and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 31-37 [PMID: 27275325 DOI: 10.3889/oamjms.2016.038]
- 61 Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 31-46 [PMID: 19997069 DOI: 10.1038/nrg2626]
- 62 Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 358-369 [PMID: 22510765 DOI: 10.1038/nrg3198]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展

罗伟, 谭盛葵

罗伟, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541004

罗伟, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460515.

作者贡献分布: 本文综述由罗伟完成; 谭盛葵审校.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市环城北二路109号, 桂林医学院.
sktan2008@sina.com
电话: 0773-2295213

收稿日期: 2016-08-04
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Correlation between CBX8 protein and tumors

Wei Luo, Sheng-Kui Tan

Wei Luo, Sheng-Kui Tan, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460515.

Correspondence to: Sheng-Kui Tan, Professor, Guilin Medical University, 109 Huancheng North Road, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.com

Received: 2016-08-04
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

Chromobox protein homolog 8 (CBX8), the core component of the polycomb group (PcG) protein family PRC1 complex, plays an important role in cell proliferation, senescence,

maintenance of stem cell self-renewal and/or relapse, and the occurrence of tumors. Recently, CBX8 was found to be overexpressed in a variety of malignant tumors and closely related to the progression and prognosis of tumors. This paper reviews the current progress in research of CBX8 in tumors.

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

Key Words: Polycomb group protein; Chromobox protein homolog 8; Tumors

Luo W, Tan SK. Correlation between CBX8 protein and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3899-3904 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3899>

摘要

色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)是PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 在细胞增殖、衰老、维持干细胞自我更新和全能性及肿瘤发生中发挥重要作用. 目前研究发现CBX8在多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展及预后密切相关, 已成为当前肿瘤领域的研究热点. 本文就当前CBX8在肿瘤中的研究作一综述.

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

关键词: PcG蛋白; 色素框同源蛋白8; 肿瘤

核心提要: 肿瘤的发生和发展是极其复杂的

背景资料

表观遗传在肿瘤方面的快速发展是肿瘤研究的一大进步, PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员与肿瘤发生发展密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点.

同行评议者

高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

■ 研究前沿

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变。研究证实CBX8与多种肿瘤的发生发展密切相关, 但CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步明确。

过程, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 本文就CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展进行综述。

罗伟, 谭盛葵. CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3899–3904 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3899>

0 引言

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变^[1-3]。PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 在调控干细胞分化及自我更新、细胞周期、细胞命运决定、信号转导、X染色体失活及肿瘤发生等方面发挥着重要作用^[4-10]。色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 可通过直接或间接作用于相关靶点, 在干细胞分化和肿瘤形成等过程中发挥重要作用^[11]。CBX8蛋白在人类多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展和预后密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。因此, 深入研究CBX8在肿瘤发生、发展中的作用及机制, 对寻找肿瘤早期诊断及判断预后的分子标志物, 同时为开发针对CBX8的靶向治疗药物提供依据。现对CBX8与肿瘤关系的研究进展综述如下。

1 CBX8蛋白概述

CBX8基因定位于17号染色体17q25.3, 是1个蛋白编码基因, 全长编码序列为9552 bp, 编码389个氨基酸而得到1个分子量约为43 kDa的CBX8蛋白。CBX8蛋白具有独特的功能结构区域, 已知的功能结构包括: (1)N末端的染色质结构域, 参与绑定CBX8到组蛋白甲基化位点, 介导CBX8蛋白结合到染色质的特定区域。此区域若发生变异, PRC1复合体将发生解体, 其沉默效应也将消失^[12-15]; (2)C末端高度保守的多梳抑制盒, 该功能域是CBX8发挥抑制作用的核心, 也称为PcR box^[16-20]; (3)与N末端相邻高度保守的ATHL结构域, 该功能域常在许多

DNA结合蛋白中出现, 与AT含量丰富的DNA区域相互作用, 增强CBX8蛋白与染色质和/或DNA的相互作用^[21]。CBX8蛋白主要表达于细胞核, 具有参与高尔基体转运和修饰、SUMO化修饰、绑定到单链RNA及泛素蛋白转运酶活性等功能, 同时作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 参与维持许多基因的转录抑制状态, 还直接调控某些基因的表达^[22]。CBX8的mRNA在人体正常组织中广泛表达, 在人的睾丸和输卵管中含量较高, 在肾、小脑、甲状腺、乳腺、肝、脾、胰腺和皮肤组织中含量中等, 在骨骼肌中含量最低。CBX8蛋白在人体正常组织也广泛表达, 其在视网膜、胰腺和胎儿脑中表达较高。CBX8蛋白在肿瘤组织中差异表达明显, 在乳腺癌、大肠癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌等组织中表达较高, 在淋巴瘤中表达较低。

2 CBX8蛋白的功能

2.1 调控干细胞分化 DNA、组蛋白、染色体水平的修饰也会造成基因表达模式的变化, 并且这种改变是可以遗传的, 这种现象被称为表观遗传。作为一种重要的调控机制, 表观遗传调控在多种生命过程中扮演着重要角色^[11]。越来越多的证据表明PcG蛋白在胚胎发育、干细胞分化、细胞周期控制、基因表达、细胞记忆、衰老以及肿瘤发生等方面发挥重要作用^[23,24]。CBX8蛋白可通过直接结合到细胞增殖相关调控基因的启动子区域, 与相关信号转导因子、染色质重塑因子、DNA特异序列结合因子等相互作用, 动态调控干细胞分化、细胞周期、基因表达及X染色体失活^[25-27]。Creppe等^[28]通过在分化的小鼠胚胎干细胞中确定CBX8的结合位点, 发现几个分化的基因在其早期活动中短暂招募CBX8, 最后发现包含CBX8蛋白的复合体有助于多梳抑制染色质激活, 在胚胎干细胞分化过程中发挥重要作用。Klauke等^[29]发现CBX7通过整合到PRC1复合体, 然后绑定H3K27me3促进造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)自我更新和诱导白血病发生, 虽然免疫共沉淀发现CBX7与CBX8共享很多作用靶点, 但过表达CBX8反而促进HSCs分化和自身耗尽。O'Loughlen等^[30]发现CBX7可抑制CBX8的表达, 在胚胎干细胞分化时CBX7表达下降而CBX8表达增高, 当

■ 相关报道

CBX8在大肠癌组织中高表达并提示患者预后不良, 下调CBX8可增加p53及其下游效应, 抑制体内、外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素β4, 增强RhoA活性, 促进体内、外大肠癌细胞侵袭和转移。

CBX7表达升高, CBX8的表达受到抑制, 胚胎干细胞分化受到抑制并出现X染色体失活. 以上研究表明CBX8在调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡中发挥着重要作用.

2.2 细胞增殖、周期及衰老调控 CBX8作为PRC1复合体核心组分之一, 可通过依赖PRC1复合体或直接作用于相关靶基因, 参与细胞增殖、周期及衰老的调控. 早期研究^[10]发现CBX8调控细胞增殖和衰老可通过依赖和非依赖INK4A-ARF通路, CBX8可直接绑定到INK4A-ARF位点, 使INK4A-ARF位点抑制而绕过衰老, 导致细胞永生, 从而调控成纤维细胞增殖. CBX8还可直接调控许多对细胞生长和存活相关的重要基因和通路, 从而发挥调控细胞增殖的作用. 研究^[31]发现当CBX8耗尽时p21、Wee1、CHK1的磷酸化水平增加, 导致细胞周期依赖性激酶抑制和细胞周期的延迟, 细胞增殖受到抑制. 细胞衰老主要是由DNA损伤所介导, CBX8在细胞衰老过程中也发挥着重要作用. Xiao等^[31]的研究发现CBX8是一种新的DNA修复蛋白, CBX8可与EZH2、EED相互合作参与DNA的损伤修复, 进而促进细胞增殖和参与调控细胞衰老. 周旭^[32]在大鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究中也发现, CBX8可促进髓核细胞增殖及抑制细胞周期阻滞, 同时对细胞的DNA损伤有一定的修复作用. 以上研究表明, CBX8在细胞增殖、周期及衰老调控方面发挥着重要作用.

3 CBX8与肿瘤

3.1 血液系统肿瘤 PcG家族蛋白CBX可调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡, 而异位表达的CBX蛋白在白血病的发生发展中也扮演着重要角色^[29,33-35]. PcG家族蛋白CBX8作为MLL白血病一个必不可少的组分和潜在的治疗靶点, 在MLL白血病中发挥着重要作用^[36,37]. Tan等^[38]研究发现CBX8蛋白是MLL-AF9诱导的白血病所必需的, 当用点突变的方法在MLL-AF9诱导的白血病细胞中敲低CBX8的表达, *Hox*基因表达上调消失, 同时MLL-AF9诱导生成的白血病细胞发生逆转. 应激诱导性早衰(stress induced premature senescence, SIPS)在慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)中发挥着重要作用, 被认为是一种潜在的抗癌治疗方式, 但具体机制尚且不清. Lee等^[39]通过

使用SIRT1抑制剂Sirtinol诱导白血病K562细胞建立早衰模型, 当在白血病K562细胞中过表达CBX8时早衰被抑制, 而沉默CBX8时抑制作用解除, 最后研究发现在白血病K562细胞中CBX8可通过AKT-RB-E2F1通路调控SIPS, 这个发现为CML治疗提供了新的视角.

3.2 消化系统肿瘤 越来越多的证据表明PcG蛋白表达失调与人类消化系统肿瘤的发生发展关系密切^[4,31,40-46]. CBX8作为PcG家族蛋白核心组成成员, 可直接调控相关基因的表达, 目前研究发现CBX8在食管癌、肝癌、大肠癌中扮演着重要角色. Zhang等^[44]应用全基因组测序及外显子测序对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织样本测序筛选出表达差异显著的*CBX4*、*CBX8*、*AJUBA*、*ZNF750*和*PTCH1*基因, 并对他们进行了功能分析. 发现当*CBX4*、*CBX8*基因被沉默后, ESCC细胞(KYSE2、KYSE510)增殖、侵袭及克隆形成能力下降, 提出*CBX4*、*CBX8*在ESCC中扮演着癌基因角色并有望成为潜在的治疗靶点. Gao等^[47]研究发现CBX8及BMI1在肝细胞癌组织中高表达并提示预后不良, 但并未进一步深入机制研究. Tang等^[43]发现CBX8在大肠癌组织中高表达并提示预后不良, 当在大肠癌HCT116和HT29细胞中敲低CBX8的表达, 大肠癌细胞增殖能力及裸鼠皮下移植瘤形成能力减弱, 细胞侵袭及迁移能力增强, 进一步通过基因芯片技术寻找调控机制, 发现下调CBX8的表达可增加p53及其下游效应, 抑制体内外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素 β_4 , 增强RhoA活性, 促进体内外大肠癌细胞侵袭和转移. Yang等^[48]的研究证明胰岛素样生长因子1可以通过促进CBX8的表达从而促进大肠癌细胞增殖. 以上研究表明CBX8与消化系统肿瘤的发生发展密切相关, 扮演着重要的癌基因角色, 有望成为肿瘤靶向治疗的新靶点.

3.3 其他系统肿瘤 CBX8除了与血液、消化系统肿瘤发生密切相关, 研究还发现CBX8与乳腺癌和多形性胶质母细胞瘤发生发展密切相关. Ghalandary等^[49]通过在乳腺癌组织中检测SUZ12及CBX8的表达, 发现SUZ12与CBX8在乳腺癌中的表达存在关联, CBX8作为SUZ12潜在的靶基因, 二者促进乳腺癌发生的作用机制值得深入研究. Lee等^[50]研究发现CBX8可与

■ 创新盘点

本文阐明CBX8在肿瘤发生、发展、转移和治疗中的作用及机制具有重要的生物学意义和临床应用价值, 但是目前的研究和临床应用十分有限, 值得更进一步研究.

应用要点

本文深入研究CBX8在肿瘤中的作用及分子机制, 将为肿瘤的的诊断和治疗带来新的突破.

STRT1相互作用, 抑制由应激引起的人乳腺癌MCF细胞过早衰老和生长停滞, 当CBX8被敲低后这种抑制作用减弱或消失. 最近的研究^[51]还发现CBX8在乳腺癌中高表达并提示预后不良, 运用shRNA干扰技术敲低CBX8的表达, 人体外乳腺癌细胞克隆形成能力降低, 乳腺癌细胞表型改变, 说明CBX8可维持乳腺癌细胞的表型, 进一步机制分析发现CBX8与Wdr5相互作用, 通过调节H3K4me3促进Notch的表达, 最后通过Notch信号通路促进乳腺癌的发生. Li等^[52]在多形性胶质母细胞瘤的研究中发现CBX8表达升高, 提示CBX8可能促进多形性胶质母细胞瘤形成.

4 结论

肿瘤的发生和发展是极其复杂的过程, 许多肿瘤相关基因、蛋白和信号通路在这一过程中发挥着重要作用. CBX8作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 目前研究显示其在多种肿瘤的发生发展中扮演着癌基因角色, 进一步探讨CBX8与肿瘤的关系, 明确其在肿瘤中的作用及分子机制, 对肿瘤的治疗与预后判断有着潜在价值. 目前, CBX8与肿瘤的研究仍处于初级阶段, CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步探索.

5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- 郑丹, 刘彬彬, 刘银坤. 肿瘤表观遗传学研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2631-2637
- Sasaki M, Ikeda H, Itatsu K, Yamaguchi J, Sawada S, Minato H, Ohta T, Nakanuma Y. The overexpression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 is associated with the progression and aggressive biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88: 873-882 [PMID: 18591938 DOI: 10.1038/labinvest.2008.52]
- Gieni RS, Hendzel MJ. Polycomb group protein gene silencing, non-coding RNA, stem cells, and cancer. *Biochem Cell Biol* 2009; 87: 711-746 [PMID: 19898523 DOI: 10.1139/o09-057]
- Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell* 2004; 118: 409-418 [PMID: 15315754 DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.005]
- Aranda S, Mas G, Di Croce L. Regulation of gene transcription by Polycomb proteins. *Sci Adv* 2015; 1: e1500737 [PMID: 26665172 DOI: 10.1126/sciadv.1500737]
- Marino S, Di Foggia V. Invited Review: Polycomb group genes in the regeneration of the healthy and pathological skeletal muscle. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 407-422 [PMID: 26479276 DOI: 10.1111/nan.12290]
- Wang W, Qin JJ, Voruganti S, Nag S, Zhou J, Zhang R. Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications. *Med Res Rev* 2015; 35: 1220-1267 [PMID: 26227500 DOI: 10.1002/med.21358]
- Dietrich N, Bracken AP, Trinh E, Schjerling CK, Koseki H, Rappsilber J, Helin K, Hansen KH. Bypass of senescence by the polycomb group protein CBX8 through direct binding to the INK4A-ARF locus. *EMBO J* 2007; 26: 1637-1648 [PMID: 17332741 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601632]
- Ma RG, Zhang Y, Sun TT, Cheng B. Epigenetic regulation by polycomb group complexes: focus on roles of CBX proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 412-428 [PMID: 24793759 DOI: 10.1631/jzus.B1400077]
- Hansen KH, Bracken AP, Pasini D, Dietrich N, Gehani SS, Monrad A, Rappsilber J, Lerdrup M, Helin K. A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1291-1300 [PMID: 18931660 DOI: 10.1038/ncb1787]
- Fischle W, Wang Y, Jacobs SA, Kim Y, Allis CD, Khorasanizadeh S. Molecular basis for the discrimination of repressive methyl-lysine marks in histone H3 by Polycomb and HP1 chromodomains. *Genes Dev* 2003; 17: 1870-1881 [PMID: 12897054 DOI: 10.1101/gad.1110503]
- Messmer S, Franke A, Paro R. Analysis of the functional role of the Polycomb chromo domain in *Drosophila melanogaster*. *Genes Dev* 1992; 6: 1241-1254 [PMID: 1628830]
- Bernstein E, Duncan EM, Masui O, Gil J, Heard E, Allis CD. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2560-2569 [PMID: 16537902 DOI: 10.1128/mcb.26.7.2560-2569.2006]
- Satijn DP, Olson DJ, van der Vlag J, Hamer KM, Lambrechts C, Masselink H, Gunster MJ, Sewalt RG, van Driel R, Otte AP. Interference with the expression of a novel human polycomb protein, hPc2, results in cellular transformation and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 6076-6086 [PMID: 9315667]
- Breiling A, Bonte E, Ferrari S, Becker PB, Paro R. The *Drosophila* polycomb protein interacts with nucleosomal core particles *In vitro* via its repression domain. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8451-8460 [PMID: 10567570]
- Müller J. Transcriptional silencing by the Polycomb protein in *Drosophila* embryos. *EMBO J* 1995; 14: 1209-1220 [PMID: 7720711]

- 19 Schoorlemmer J, Marcos-Gutiérrez C, Were F, Martínez R, García E, Satijn DP, Otte AP, Vidal M. Ring1A is a transcriptional repressor that interacts with the Polycomb-M33 protein and is expressed at rhombomere boundaries in the mouse hindbrain. *EMBO J* 1997; 16: 5930-5942 [PMID: 9312051 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5930]
- 20 Bunker CA, Kingston RE. Transcriptional repression by Drosophila and mammalian Polycomb group proteins in transfected mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1721-1732 [PMID: 7906858]
- 21 Aravind L, Landsman D. AT-hook motifs identified in a wide variety of DNA-binding proteins. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 4413-4421 [PMID: 9742243]
- 22 Vandamme J, Völkel P, Rosnoblet C, Le Faou P, Angrand PO. Interaction proteomics analysis of polycomb proteins defines distinct PRC1 complexes in mammalian cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.002642 [PMID: 21282530 DOI: 10.1074/mcp.M110.002642]
- 23 Morey L, Pascual G, Cozzuto L, Roma G, Wutz A, Benitah SA, Di Croce L. Nonoverlapping functions of the Polycomb group Cbx family of proteins in embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 47-62 [PMID: 22226355 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.006]
- 24 de Nigris F. Epigenetic regulators: Polycomb-miRNA circuits in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 697-704 [PMID: 26975854 DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2016.03.005]
- 25 Müller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 150-158 [PMID: 19345089 DOI: 10.1016/j.gde.2009.03.001]
- 26 Richly H, Aloia L, Di Croce L. Roles of the Polycomb group proteins in stem cells and cancer. *Cell Death Dis* 2011; 2: e204 [PMID: 21881606 DOI: 10.1038/cddis.2011.84]
- 27 Aloia L, Di Stefano B, Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013; 140: 2525-2534 [PMID: 23715546 DOI: 10.1242/dev.091553]
- 28 Creppe C, Palau A, Malinverni R, Valero V, Buschbeck M. A Cbx8-containing polycomb complex facilitates the transition to gene activation during ES cell differentiation. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004851 [PMID: 25500566 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004851]
- 29 Klauke K, Radulović V, Broekhuis M, Weersing E, Zwart E, Olthof S, Ritsema M, Bruggeman S, Wu X, Helin K, Bystrykh L, de Haan G. Polycomb Cbx family members mediate the balance between haematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 353-362 [PMID: 23502315 DOI: 10.1038/ncb2701]
- 30 O'Loughlin A, Muñoz-Cabello AM, Gaspar-Maia A, Wu HA, Banito A, Kunowska N, Racek T, Pemberton HN, Beolchi P, Lavial F, Masui O, Vermeulen M, Carroll T, Graumann J, Heard E, Dillon N, Azuara V, Snijders AP, Peters G, Bernstein E, Gil J. MicroRNA regulation of Cbx7 mediates a switch of Polycomb orthologs during ESC differentiation. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 33-46 [PMID: 22226354 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.004]
- 31 Xiao W, Ou C, Qin J, Xing F, Sun Y, Li Z, Qiu J. CBX8, a novel DNA repair protein, promotes tumorigenesis in human esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4817-4826 [PMID: 25197352]
- 32 周旭. CBX8与小鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究. 南昌: 南昌大学医学院, 2013
- 33 Prasad P, Rönnerblad M, Arner E, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Forrest AR, Lennartsson A, Ekwall K. High-throughput transcription profiling identifies putative epigenetic regulators of hematopoiesis. *Blood* 2014; 123: e46-e57 [PMID: 24671951 DOI: 10.1182/blood-2013-02-483537]
- 34 Maethner E, Garcia-Cuellar MP, Breitingner C, Takacova S, Divoky V, Hess JL, Slany RK. MLL-ENL inhibits polycomb repressive complex 1 to achieve efficient transformation of hematopoietic cells. *Cell Rep* 2013; 3: 1553-1566 [PMID: 23623499 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.038]
- 35 Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol* 2016; 103: 634-642 [PMID: 27086351 DOI: 10.1007/s12185-016-2011-5]
- 36 Malik B, Hemenway CS. CBX8, a component of the Polycomb PRC1 complex, modulates DOT1L-mediated gene expression through AF9/MLLT3. *FEBS Lett* 2013; 587: 3038-3044 [PMID: 23891621 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.034]
- 37 Zeisig BB, Arteaga MF, Thirant C, So CW. Collaboration between PcG proteins and MLL fusions in Leukemogenesis: an emerging paradigm. *Cancer Cell* 2011; 20: 551-553 [PMID: 22094247 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.031]
- 38 Tan J, Jones M, Koseki H, Nakayama M, Muntean AG, Maillard I, Hess JL. CBX8, a polycomb group protein, is essential for MLL-AF9-induced leukemogenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 563-575 [PMID: 22094252 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.008]
- 39 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 antagonizes the effect of Sirtinol on premature senescence through the AKT-RB-E2F1 pathway in K562 leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 884-890 [PMID: 26718407 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.070]
- 40 Jacobs JJ, van Lohuizen M. Polycomb repression: from cellular memory to cellular proliferation and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602: 151-161 [PMID: 12020801]
- 41 康凯夫, 王晓蔚, 陈小伍, 车爱文, 陈坚平. Bmi-1和EZH2在肝癌中的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2008; 24: 743-744
- 42 张莹莹, 周晓巍, 黄培堂. EZH2在肝癌发生发展中功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3137-3142
- 43 Tang J, Wang G, Zhang M, Li FY, Sang Y, Wang B, Hu K, Wu Y, Luo R, Liao D, Cao J, Wang X, Wang L, Zhang R, Zhang X, Deng WG, Xie D, Xu RH, Kang T. Paradoxical role of CBX8 in proliferation and metastasis of colorectal cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 10778-10790 [PMID: 25360999 DOI: 10.18632/oncotarget.2502]
- 44 Zhang L, Zhou Y, Cheng C, Cui H, Cheng L, Kong P, Wang J, Li Y, Chen W, Song B, Wang F, Jia Z, Li L, Li Y, Yang B, Liu J, Shi R, Bi Y, Zhang Y,

■名词解释

PcG蛋白: 主要由PRC1和PRC2两个核心复合体组成并行使不同的生物学功能. 哺乳动物典型的PRC1由RING1蛋白(包括RING1A/B)、CBX蛋白(包括CBX2/4/6/7/8)、PCGF蛋白(包括PCGF1/2/3/4/5/6)以及HPH蛋白(包括HPH1/2/3)组成, PRC1中CBX蛋白被认为是维持靶基因稳定沉默的主要成分.

同行评价

本文首先叙述了CBX8调节干细胞分化、细胞增殖及周期等方面的生物学功能, 然后分别叙述了CBX8在血液肿瘤、消化系统肿瘤中的研究进展, 有一定价值。

- Wang J, Zhao Z, Hu X, Yang J, Li H, Gao Z, Chen G, Huang X, Yang X, Wan S, Chen C, Li B, Tan Y, Chen L, He M, Xie S, Li X, Zhuang X, Wang M, Xia Z, Luo L, Ma J, Dong B, Zhao J, Song Y, Ou Y, Li E, Xu L, Wang J, Xi Y, Li G, Xu E, Liang J, Yang X, Guo J, Chen X, Zhang Y, Li Q, Liu L, Li Y, Zhang X, Yang H, Lin D, Cheng X, Guo Y, Wang J, Zhan Q, Cui Y. Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 597-611 [PMID: 25839328 DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.017]
- 45 邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 397-402
- 46 王伯庆. CBX4在肝细胞癌中的生物学功能及其对肝癌预后的影响和分子机制. 新疆: 新疆医科大学, 2013
- 47 Gao SB, Sun SL, Zheng QL, Zhang L, Zhu Y, Jin GH, Xue LX. Genetic alteration and misexpression of Polycomb group genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2969-2979 [PMID: 26693053]
- 48 Yang S, Liu W, Li M, Wen J, Zhu M, Xu S. Insulin-Like Growth Factor-1 Modulates Polycomb Cbx8 Expression and Inhibits Colon Cancer Cell Apoptosis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1503-1507 [PMID: 25398592 DOI: 10.1007/s12013-014-0373-y]
- 49 Ghalandary M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M. Evaluating of suppressor of zeste 12 and chromobox homolog 8 genes expression showed two possible origins for gastric cancer development. *Indian J Cancer* 2015; 52: 27-31 [PMID: 26837964 DOI: 10.4103/0019-509x.175566]
- 50 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 suppresses Sirtinol-induced premature senescence in human breast cancer cells via cooperation with SIRT1. *Cancer Lett* 2013; 335: 397-403 [PMID: 23474493 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.051]
- 51 Chung CY, Sun Z, Mullokandov G, Bosch A, Qadeer ZA, Cihan E, Rapp Z, Parsons R, Aguirre-Ghiso JA, Farias EF, Brown BD, Gaspar-Maia A, Bernstein E. Cbx8 Acts Non-canonically with Wdr5 to Promote Mammary Tumorigenesis. *Cell Rep* 2016; 16: 472-486 [PMID: 27346354 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.002]
- 52 Li G, Warden C, Zou Z, Neman J, Krueger JS, Jain A, Jandial R, Chen M. Altered expression of polycomb group genes in glioblastoma multiforme. *PLoS One* 2013; 8: e80970 [PMID: 24260522 DOI: 10.1371/journal.pone.0080970]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T¹/₂, V_{max}不能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}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲, 丽水市妇幼保健院产科 浙江省
丽水市 323000

郑揽月, 护师, 主要从事产科护理工作.

作者贡献分布: 郑揽月、汪淑香及赵晓玲对此文所作贡献均等; 此课题由郑揽月设计; 研究过程由郑揽月、汪淑香及赵晓玲操作完成; 数据分析由郑揽月完成; 本论文写作由郑揽月、汪淑香及赵晓玲完成.

通讯作者: 郑揽月, 护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院产科.
zhenglanyue1987@sina.com

收稿日期: 2016-07-05

修回日期: 2016-08-15

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Lan-Yue Zheng, Shu-Xiang Wang, Xiao-Ling Zhao

Lan-Yue Zheng, Shu-Xiang Wang, Xiao-Ling Zhao,
Lishui Maternal and Child Health Hospital, Lishui
323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lan-Yue Zheng, Nurse, Lishui
Maternal and Child Health Hospital, 7 Shouerfu Road,
Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province,
China. zhenglanyue1987@sina.com

Received: 2016-07-05

Revised: 2016-08-15

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

Abstract AIM

To evaluate the clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

METHODS

One hundred and two patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated at our hospital from July 2013 to March 2015 were randomly divided into a control group and an observation group. The control group received routine care, and the observation group patients received evidence-based predictive nursing intervention. After nursing care, serum levels of total bilirubin, bile acid, and alanine aminotransferase, pregnancy outcome, and patients' satisfaction to nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

Serum levels of alanine transaminase, bile acids, and total bilirubin were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Neonatal weight, amniotic fluid contamination, neonatal asphyxia, and perinatal mortality were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patients' satisfaction to nursing care was significantly higher in the observation group than in the control group (96.08% vs 68.63%, $P < 0.05$).

背景资料

妊娠期肝内胆汁淤积症发病率较高, 容易造成不良妊娠结局严重影响母婴健康, 通过实施护理干预可改善妊娠结局. 循证理论及预见性护理在其他病症护理中应用效果较显著, 但尚未出现妊娠期肝内胆汁淤积症患者基于循证理论基础上实施预见性护理的相关报道.

同行评议者

唐鲁, 主管护师, 中国人民解放军济南军区总医院

■ 相关报道

妊娠期肝内胆汁淤积症患者实施针对性护理可提高患者治疗依从性及生产信心, 改善妊娠结局, 不良妊娠结局出现率低, 护理效果好。

CONCLUSION

The clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention for intrahepatic cholestasis of pregnancy are significant.

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

Key Words: Evidence-based; Predictive nursing; Pregnancy; Intrahepatic cholestasis

Zheng LY, Wang SX, Zhao XL. Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3905-3909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3905.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3905>

摘要

目的

探讨基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响。

方法

选取丽水市妇幼保健院2013-07/2015-03收治的妊娠期肝内胆汁淤积症患者102例, 采用随机数表法将患者分为对照组与观察组, 对照组患者实施常规护理, 观察组患者在循证理论基础上行预见性护理干预, 观察两组患者护理后血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平及妊娠结局情况, 对比两组患者护理满意度。

结果

观察组患者ALT、TBA、TBIL水平均明显低于对照组, 有统计学意义($P<0.05$); 对照组新生儿体质量、羊水污染、新生儿窒息、围生儿死亡等方面与观察组相比差异存在统计学意义($P<0.05$); 观察组患者护理满意度高于对照组(96.08% vs 68.63%, $P<0.05$), 差异有统计学意义。

结论

给予妊娠期肝内胆汁淤积症患者在循证理论基础上实施预见性护理干预的效果显著, 值得临床推广应用。

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

关键词: 循证理论; 预见性护理; 妊娠期; 肝内胆汁淤积症

胆汁淤积症

核心提要: 本研究主要通过对比分析妊娠期肝内胆汁淤积症患者护理中常规护理与基于循证理论基础上实施预见性护理应用的效果, 观察患者各指标水平、不良妊娠结局发生率、护理满意度, 确定循证理论基础上实施预见性护理的临床价值, 为临床选择护理模式提供参考。

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲. 基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3905-3909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3905.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3905>

0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是临床孕妇常见疾病之一, 多发于妊娠中晚期, 临床症状主要表现为黄疸、瘙痒, 并伴有不同程度血清胆汁酸(total bile acids, TBA)升高、血清转氨酶及胆红素升高、肝功能异常等, ICP患者妊娠结局方面容易出现羊水污染、胎儿宫内窘迫、胎儿早产、胎儿中枢神经系统损伤、产后出血、新生儿窒息等并发症^[1,2]. 相关研究^[3]表明, ICP患者实施护理干预对提高其临床疗效, 改善其妊娠结局、围生儿结局等起重要作用. 临床ICP患者实施护理干预措施不仅可对ICP患者妊娠结局进行改善还可提高妇产科护理质量, 意义重大. 目前尚未出现ICP患者基于循证理论基础上实施预见性护理的相关报道. 本研究主要对循证理论基础上给予妊娠期肝内胆汁淤积症患者行预见性护理干预的影响及效果进行分析, 旨在为临床选择护理模式提供参考, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2015-03丽水市妇幼保健院收治的102例妊娠期肝内胆汁淤积症患者, 将其随机分为对照组与观察组, 每组患者51例. 入选标准: (1)经诊断确诊为ICP; (2)无认知及精神障碍; (3)未合并糖尿病、先天性心脏病、病毒性肝炎以及高血压等除ICP外其他妊娠期合并症; (4)自愿参与本研究并签订同意书. 对照组患者年龄为22-40岁, 平均28.63岁±4.27岁, 孕周为23-39 wk, 平均36.01 wk

±3.22 wk, 临床分型: 轻型29例, 重型22例, 其中初产妇45例, 经产妇6例; 观察组年龄21-42岁, 平均28.91岁±4.16岁, 孕周为22-40 wk, 平均36.04 wk±3.18 wk, 临床分型: 轻型30例, 重型21例, 其中初产妇43例, 经产妇8例。对比两组患者一般资料(年龄、孕周等)无明显差异, 有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)患者均伴有不同程度黄疸、皮肤瘙痒及TBA水平增高等症状, 经《中华妇产科学》^[4]中相关妊娠期肝内胆汁淤积症诊断标准确诊; (2)借助《中华妇产科学》^[4]中妊娠期肝内胆汁淤积症临床分型标准进行分型: 轻型: 患者伴有局部瘙痒, 病程<3 wk, 孕龄≥34 wk, TBA≤40 μmol/L, 血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)≤34 μmol/L, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)≤200 U/L; 重型: 患者伴有全身性严重瘙痒, 病程≥3 wk, 孕龄<34 wk, TBA>40 μmol/L, 血清胆红素>34 μmol/L, ALT>200 U/L。

1.2.2 实验分组: 对照组患者给予常规护理, 主要内容为: (1)患者入院后向患者介绍医院病区环境, 开展孕期常规知识讲座; (2)指导患者养成健康饮食及作息习惯; (3)遵医嘱给予患者常规用药, 定期对胎心情况进行检测; (4)对患者病情进行严密检测, 若存在不适立刻与医师反应并采取有效应对措施; (5)针对患者自身心理状态进行常规心理安慰。研究组患者基于循证理论基础实施预见性护理干预, 主要内容包括: (1)对妊娠期肝内胆汁淤积症患者临床资料进行收集并分析, 确定循证理论指导下预见性护理主题, 对以往妊娠期肝内胆汁淤积症临床护理文献进行筛选, 对其护理优点及主要内容进行借鉴, 对以往护理中存在的不足进行分析, 制定预见性护理计划, 对护理实施步骤进行完善; (2)相关文献表明^[5], ICP患者容易因瘙痒感剧烈, 用手抓挠造成感染不利于患者健康。因此患者入院后为患者提供舒适住院环境, 确保病房安静整洁、温度湿度均适宜; 为避免患者因病情出现剧烈瘙痒症状对患者造成难以忍受的痛苦, 可对患者所用床上用品及衣物定期进行更换, 提醒患者洗澡时禁止使用具有刺激性肥皂或洗浴用品, 若出现瘙痒时不能用手抓挠, 避免皮肤破损出现感染, 可指导患者采取拍、压法减轻局部皮肤瘙痒感, 也可借助炉甘

石洗剂于瘙痒处涂抹; (3)定期开展健康教育讲座, 邀请患者及患者家属参与, 向其介绍该病症形成的主要原因, 并指出具体症状表现及影响, 向患者讲解护理干预的重要性, 提高患者依从性; 医护人员需定期对患者进行产前检查, 包括体质量、血常规、尿常规、血压情况等, 若检查过程中患者突发瘙痒, 需停止对其胆汁酸进行测量, 可转测胆红素或转氨酶水平, 如存在异常立即采取治疗措施并进行记录; (4)患者妊娠7 mo后需减少家务劳动量, 避免做激烈或负重类工作, 若身体感觉疲倦需马上进行休息, 确保每天睡眠充足, 指导患者保持平和的形态, 避免情绪波动对妊娠结局造成不良影响。若患者因ICP夜间出现瘙痒对患者睡眠质量造成影响并产生不良心理情绪造成患者过度担忧妊娠结局, 应将患者病房进行调整, 保证环境安静并加强与患者进行沟通交流, 缓解其心理状态, 或者有选择性为患者播放音乐, 使其放松身心得到充足睡眠; (5)依据循证理论为患者制定饮食计划, 主要对微量元素、维生素等进行补充, 可多吃新鲜水果蔬菜, 注意患者应禁止使用蛋白含量高、辛辣及刺激性食物; 可根据患者自身情况制定合理运动计划, 提高患者自身抵抗力; (6)为对患者妊娠结局进行改善可实施保肝治疗, 对胎儿缺氧耐受性进行提高, 若患者为妊娠32 wk内发病且伴有黄疸、双胎妊娠或患者以往存在不良孕史均需住院进行监护, 给予患者吸氧, 0.5-1.0 h/次, 3次/d。可根据患者病情适当增加休息时间, 休息时选左侧卧位可对胎盘循环进行改善, 也可给予患者使用维生素、高渗葡萄糖或能量合剂; (7)有关研究^[6]认为, ICP患者突发胎儿宫内死亡、宫内窘迫的几率较高, 影响胎儿生存质量。因此产前应加大检查力度, 对胎儿情况进行评定, 若胎儿出现功能窘迫等情况及时发现并处理。为降低围生儿病死率, 患者生产多选择剖宫产, 减少母婴并发症; (8)护理人员应鼓励患者多多触摸、观看婴儿, 增加患者对生产的希望及信心, 并满足其心理需求, 指导患者家属与其进行感情交流, 提高其治疗信心。

1.2.3 观察指标: 观察两组患者护理后(护理结束时, 即生产后即刻)ALT、TBIL及TBA情况, 对患者妊娠结局进行记录并对比。采用自制调查问卷对患者护理满意度情况进行调查并对比分析。

■创新盘点

本研究以妊娠期肝内胆汁淤积症患者循证理论基础实施预见性护理后患者妊娠结局、各指标水平改善及护理满意度情况为重点, 为患者提供循证依据依托下预见性护理干预, 可有效降低不良妊娠结局率。

应用要点

本研究将循证理论与预见性护理有效结合, 应用于妊娠期肝内胆汁淤积症患者护理中, 可改善妊娠结局, 为临床提供全新护理方案, 该模式适用范围广, 应用性强, 借鉴价值较高。

表 1 两组患者ALT、TBIL、TBA水平对比 (n = 51, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)
对照组	68.72 ± 22.13	19.21 ± 4.02	15.82 ± 5.01
观察组	40.69 ± 9.25 ^a	15.51 ± 3.27 ^a	10.29 ± 2.12 ^a
t值	8.346	5.099	7.259
P值	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05 vs 对照组。ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 血清总胆红素; TBA: 血清胆汁酸。

表 2 对比两组患者妊娠结局 (n = 51)

分组	新生儿体重(g)	羊水污染n(%)	胎儿窘迫n(%)	新生儿窒息n(%)	早产n(%)	围生儿死亡n(%)
对照组	2655.23 ± 311.42	16(31.37)	17(33.33)	21(41.18)	13(25.49)	6(11.76)
观察组	3206.45 ± 301.25 ^a	5(9.80) ^a	5(9.80) ^a	5(9.80) ^a	2(3.92) ^a	0(0.00) ^a
t/χ ² 值	9.085	5.996	7.013	11.614	7.816	4.427
P值	0.000	0.014	0.008	0.001	0.005	0.035

^aP<0.05 vs 对照组。

表 3 两组患者护理满意度对比 (n = 51, n(%))

分组	非常满意	满意	不满意	总满意率
对照组	19(37.25)	16(31.37)	16(31.37)	35(68.63)
观察组	27(52.94)	12(23.53)	2(3.92)	49(96.08)
χ ² 值	11.401			
P值	0.001			

统计学处理 本研究所得数据均借助统计学分析软件SPSS19.0进行处理, 计数资料用率(%)描述, χ²进行检验, 组间计数资料采用秩和检验; 计量资料用mean±SD描述, t进行检验; 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对比两组患者ALT、TBIL、TBA水平 对比两组患者护理后ALT、TBIL、TBA水平, 观察组各指标水平明显低于对照组, 差异存在统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 对比两组患者妊娠结局 对照组新生儿体质量于观察组相比明显较轻, 差异存在统计学意义(P<0.05); 对照组羊水污染、胎儿窘迫、新生儿窒息、早产以及围生儿死亡例数均多于观察组, 差异明显, 有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 对比两组患者护理满意度 对照组患者护理总满意度为68.63%, 观察组患者为96.08%; 观

察组患者护理满意度明显高于对照组, 差异存在统计学意义(P<0.05)(表3)。

3 讨论

ICP多发于妊娠中、晚期, 临床主要表现为黄疸及皮肤瘙痒, 其生化表现主要为肝胆酸及血总胆汁酸升高, 是危及产妇与围生儿生命健康的疾病之一^[7]。相关数据显示^[8], 我国妊娠期肝内胆汁淤积症患者数量逐年增加, 也是导致围生儿死亡的重要因素, 其死亡率高至11%。也有研究^[9,10]称, ICP患者胆汁酸水平存在显著增高, 经母体胎盘运转至胎儿, 导致胎儿羊水内胆汁酸程度明显增高, 并对胎盘滋养层分子结构造成一定改变, 在一定程度上减弱胎盘交换功能, 致使胎儿体内出现胆汁淤积不利于胎儿健康及发育。因此ICP患者需及时实施护理干预, 加强产前检查, 对其妊娠结局进行改善, 降低病症对胎儿造成的伤害, 护理干预的实施在提高ICP患者生产后围生儿存活率方面意义重大^[11]。

循证依据是指护理人员在实施临床护理过程中借助的最佳科学证据, 借助循证依据可明确护理目的, 使护理计划制定及内容实施更具针对性^[12]。预见性护理是指临床护理人员通过对病症发病规律及患者自身病情特点进行分析后, 根据患者自身潜在影响其健康的问题进行探讨并展开护理的过程, 是具有科学性的

临床护理手段^[13,14]。本研究主要在循证理论支持下给予ICP患者预见性护理干预,通过对以往护理文献进行分析,对其优点进行充分借鉴,结合ICP患者自身护理意愿,在具有科学性的临床研究理论指导下制定预见性护理计划,可对护理人员临床技能及经验进行充分发挥,对患者进行全方面护理,树立其治疗信心,从根本上减少围生儿死亡率,为母婴健康提供有力保障。相关研究^[15,16]表明,给予妊娠期胆内胆汁淤积症患者实施护理干预可减轻患者皮肤瘙痒程度,对患者不良心理情绪进行调控,提高患者日常睡眠质量,对孕妇及胎儿健康均起积极影响。

本研究结果显示,观察组患者护理后ALT、TBIL、TBA指标水平明显低于对照组,差异存在统计学意义。表明ICP患者因发病后偶上述各指标水平呈增高状态对机体胆汁分泌及蛋白质合成过程产生影响,对患者体内胆盐排泄造成干扰不利于患者健康,经循证理论指导实施预见性护理后,对患者日常生活、饮食、运动、睡眠等方面进行改善,其TBIL、ALT、TBA指标水平显著降低,效果显著。本研究结果表明,对照组新生儿体质量低于观察组;且对照组患者妊娠结局与观察组相比较差,差异明显。可证实预见性护理干预可对ICP患者妊娠结局进行有效改善,减少患者不良妊娠结局出现率,降低围产儿死亡率。与程守宁等^[17]及兰易等^[18]研究一致,认为给予ICP患者实施针对性护理干预可提高患者治疗依从性及生产信心。对其妊娠结局进行改善,减少不良妊娠结局出现率,护理效果较好。研究结果表明观察组患者护理满意度明显高于对照组(96.08% vs 68.63%),差异存在统计学意义。可说明,ICP患者实施预见性护理后满意度较高,容易被患者所接受,效果明显。

总之,妊娠期肝内胆汁淤积症患者基于循证理论基础上行预见性护理干预可降低患者

ALT、TBA等指标水平,减少不良妊娠结局率,护理满意度较高,有临床推广应用价值。

4 参考文献

- 1 张丽娟,张凤华,汤丽丽,杨伟红,张雪.妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿损伤.中南大学学报(医学版) 2013; 38: 645-652
- 2 朱军梅,陆亚康.熊去氧胆酸结合清瘀利胆汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床观察.中华中医药学刊 2014; 32: 677-680
- 3 万文红.舒适护理在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中的应用.护士进修杂志 2013; 28: 844-846
- 4 曹泽毅.中华妇产科学.北京:人民卫生出版社,1999: 501
- 5 姜仙姣.妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿宫内窘迫的相关性分析.中国妇幼保健 2012; 27: 2744-2745
- 6 吴梅华,张颖.临床护理路径在妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇中的应用.实用临床医药杂志 2014; 18: 62-64
- 7 吴妙琴,崔文芬,徐侠慧,徐侠慧,高云霞.53例妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析.中国妇幼保健 2013; 28: 3199-3201
- 8 孙贵豫,许吟,张敏.熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效.世界华人消化杂志 2014; 22: 3994-3998
- 9 王海英,徐丽菊.妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局.浙江预防医学 2015; 27: 91-92
- 10 王宝兰,庞秋霞,候爱琴,雒雪,李华,王娟.妊娠期肝内胆汁淤积症胆汁酸、肝酶指标对新生儿预后的影响.实用临床医药杂志 2014; 18: 48-50
- 11 杨康春,任秀琼.多胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的护理.护理学杂志 2013; 28: 42-43
- 12 Nguyen M, Miranda J, Lapum J, Donald F. Arts-Based Learning: A New Approach to Nursing Education Using Andragogy. J Nurs Educ 2016; 55: 407-410 [PMID: 27351611 DOI: 10.3928/01484834-20160615-10]
- 13 马峭屹,齐立荣,杨玉英,朱海玉.妊娠期肝内胆汁淤积症患者孕期护理干预对妊娠结局的影响.中国农村卫生事业管理 2013; 33: 447-448
- 14 尹凯歌,冯志杰.胆汁酸的代谢、生理作用及其临床意义.世界华人消化杂志 2012; 20: 3542-3548
- 15 陈学海,漆洪波.妊娠期肝内胆汁淤积症相关问题.中国实用妇科与产科杂志 2015; 31: 1100-1102
- 16 Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Pak J Med Sci 2016; 32: 418-422 [PMID: 27182252 DOI: 10.12669/pjms.322.9057]
- 17 程守宁.整体护理措施在妊娠期胆汁淤积综合征中的应用效果分析.中国医药导报 2014; 119: 152-155
- 18 兰易,黄健容.妊娠期肝内胆汁淤积症的临床特点和发病危险因素分析.重庆医学 2014; 43: 1573-1575

■名词解释

循证理论:指护理人员通过查阅资料与自身护理经验相结合,满足患者需求的基础上做出护理决策的前提;

预见性护理:指护理人员通过分析病症规律及患者病情特点,对影响其健康的潜在问题进行分析并开展护理干预的手段。

■同行评价

本文内容反映准确,内容设计合理且结果明确,为妊娠期肝内胆汁淤积症临床护理提供了全新护理思路,可行性好。

编辑:闫晋利 电编:李瑞芳



改良法注射聚桂醇与组织胶治疗L_gf型胃静脉曲张临床观察

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田

■背景资料

L_gf型胃静脉曲张一旦出血往往出血量较大, 死亡率较高。传统三明治法是主要治疗手段, 但亦存在如排胶再出血、曲张静脉治疗不彻底、异位栓塞等问题。临床中需要探索更佳的治疗该型胃静脉曲张的方法。

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田, 临沂市中心医院消化内科 山东省临沂市 276400

林海, 主治医师, 主要从事消化系统疾病内镜治疗的相关研究。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2015WS0365。

作者贡献分布: 本文由林海、田峰及陈兴田设计; 研究过程由林海、徐燕及田峰完成; 数据分析由林海与陈庆法完成; 本文写作由林海完成。

通讯作者: 林海, 主治医师, 276400, 山东省临沂市沂水县健康路17号, 临沂市中心医院消化科。xiaolinhai139@163.com
电话: 0539-2251731-71739

收稿日期: 2016-07-01

修回日期: 2016-08-11

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Clinical effects of a modified sandwich method for L_gf type gastric varices

Hai Lin, Yan Xu, Feng Tian, Qing-Fa Chen, Xing-Tian Chen

Hai Lin, Yan Xu, Feng Tian, Qing-Fa Chen, Xing-Tian Chen, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Linyi, Linyi 276400, Shandong Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2015WS0365.

Correspondence to: Hai Lin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Linyi, 17 Jiankang Road, Yishui County, Linyi 276400, Shandong Province, China. xiaolinhai139@163.com

Received: 2016-07-01

Revised: 2016-08-11

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

■同行评议者

郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 王魁, 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

Abstract

AIM

To investigate the efficacy and safety of a modified sandwich method (endoscopic injection of tissue adhesive and lauromacrogol) for L_gf type gastric varices.

METHODS

A retrospective study was performed to review the clinical and follow-up data of 30 patients with L_gf type gastric varices, who were treated by the modified sandwich method (lauromacrogol-tissue adhesive-lauromacrogol). Then we analysed the endoscopic variceal manifestations, hemostatic rate, improvement of gastric varices, rebleeding rate and complications.

RESULTS

The average follow-up time was 6.43 mo ± 2.82 mo. Varices disappeared in 20 (66.67%) patients, were reduced in 7 (23.33%), and showed no change in 2 (10.00%). Intraoperative bleeding occurred in 1 case and rebleeding occurred in another case within 24 h. Abdominal pain occurred in 8 (26.7%) patients, low-grade fever and transient bacteremia in 2 (8.7%), all of which recovered after symptomatic treatment for 1-2 d. No patients had ectopic embolism.

CONCLUSION

The modified sandwich method is effective and safe for L_gf type gastric varices.

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

Key Words: Lg_r type gastric varices; Modified sandwich method; Tissue adhesive; Lauromacrogo; Therapeutic endoscopy

Lin H, Xu Y, Tian F, Chen QF, Chen XT. Clinical effects of a modified sandwich method for Lg_r type gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3910-3914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3910>

摘要

目的

探讨内镜下改良式三明治法联合注射组织黏合剂及聚桂醇治疗Lg_r型胃静脉曲张的临床疗效及安全性。

方法

回顾性分析临沂市中心医院30例接受内镜下改良三明治法治疗(聚桂醇-组织黏合剂-聚桂醇)Lg_r型胃静脉曲张患者的资料及随访情况,并分析其内镜下曲张静脉表现、内镜下止血成功率、曲张静脉改善情况、术中及术后再出血、腹痛、发热等并发症发生情况。

结果

所有患者术后平均随访时间为6.43 mo±2.82 mo, 内镜下止血成功率为93.3%, 20例(66.67%)患者复查胃镜曲张静脉消失, 7例(23.33%)患者曲张静脉减轻, 3例(10.00%)无改善, 总体有效率为90.00%。1例术中发生出血, 1例术后24 h再出血, 经及时内镜治疗后止血。8例患者出现腹痛, 2例出现发热及一过性菌血症, 经对症处理好转, 所有治疗患者均未发生异位栓塞。

结论

改良内镜下改良三明治法注射联合聚桂醇联合组织黏合剂治疗Lg_r型静脉曲张安全有效, 并发症发生率低, 但尚需进一步研究。

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

关键词: Lg_r型静脉曲张; 改良三明治法; 组织黏合剂; 聚桂醇; 内镜治疗

核心提要: 本研究通过回顾性分析的方法研究内镜下改良三明治法治疗Lg_r型胃静脉曲张内镜下治疗疗效及并发症情况, 提示该方法可以联合发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 从而改善Lg_r型胃静脉曲张内镜下治疗效果。

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田. 改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lg_r型胃静脉曲张临床观察. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3910-3914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3910>

0 引言

中晚期肝硬化患者中有很很大一部分是由于食管胃静脉曲张破裂出血死亡(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)。LDRf分型是目前食管胃底静脉曲张(gastric varices, GV)较新的诊断分型方法, 并且可用于指导选择合理的内镜下治疗方法^[1]。其中以内镜下传统三明治法注射组织黏合剂(碘油-组织黏合剂-碘油)治疗胃底曲张静脉应用较为广泛, 改善了患者的生存率。但由于组织黏合剂引起血管局部炎症及纤维化作用弱, 导致存在组织黏合剂用量大, 排胶后再出血、曲张静脉易复发等问题, 而且当组织黏合剂用量大时容易出现异位栓塞^[2]。同时传统三明治法中所用的碘油稀释液如用量过度时也容易导致栓塞并发症^[3]。因为硬化剂具有导致血管纤维化与固化的作用, 从而可以改善曲张静脉内镜下治疗效果。故本研究通过对30例Lg_r型胃静脉曲张患者采用改良“三明治法”治疗, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 内镜下联合注射组织黏合剂与聚桂醇(聚桂醇-组织黏合剂-聚桂醇)治疗曲张静脉, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 30例行胃镜检查确诊Lg_r型胃静脉曲张并于临沂市中心医院行改良三明治法治疗的患者均来自临沂市中心医院2012-04/2015-10消化内科住院患者, 并经临沂市中心医院伦理委员会同意。曲张静脉诊断参考2009年中国消化系统静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案。其中乙型肝炎后肝硬化19例, 酒精性肝硬化7例, 原发性胆汁性肝硬化1例, 其他不明原因肝硬化3例。男19例, 女11例, 年龄41-74岁, 平均年龄53.53岁±9.59岁, 23例有近期消化道出血病史。根据Child-Pugh分级分为A级22例, B级6例, C级2例。所有治疗患者术前均行上腹部强化CT检查, 排除标准为有明显门静脉主干血栓和癌栓, 有明显脾肾分流、胃肾分流道, 合并肝性脑病、意识障碍或患者不配合检查及不签署治疗同意书者。内镜器材: 胃

■ 研究前沿

传统三明治法采用碘油作为稀释剂, 可以迅速堵塞胃曲张静脉, 阻断血流, 止血迅速, 但也存在异位栓塞的风险。采用聚桂醇作为稀释剂不仅可以减少异位栓塞风险, 而且可以发挥聚桂醇的纤维化与固化作用, 促进曲张静脉消失。本研究旨在分析采用聚桂醇作为稀释剂的改良“三明治法”对于Lg_r型胃静脉曲张的疗效。

■ 相关报道

侯运萌等报道将硬化剂与组织黏合剂联合注射治疗胃底静脉曲张在急诊止血、改善静脉曲张及控制曲张静脉复发方面疗效确切。

■ 创新盘点

改良“三明治法”, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 通过先于胃底曲张静脉内注入聚桂醇产生纤维化与固化作用, 再注入组织黏合剂快速形成固体聚合物, 最后再注入聚桂醇以预防组织黏合剂堵塞针道。此方法不仅充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 以改善Lg_r型静脉曲张内镜下治疗效果, 而且由于未应用碘油故降低了异位栓塞的风险。

镜型号Olympus 260, 注射针型号Olympus NM-200L-0423, 康派特组织黏合剂(北京舜康医用胶有效公司), 聚桂醇注射液(陕西天宇制药有效公司)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均签署胃镜检查及治疗同意书, 备三腔两囊管, 心肺复苏相关设备, 备血, 建立静脉通路, 并应用生长抑素类似物预防出血。

1.2.2 内镜治疗: 检查前口服盐酸利多卡因胶浆局麻咽部, 常规进镜及退镜全面观察有无GV并根据LDRf分型标准对GV进行分型。对确定为Lg_r型胃静脉曲张患者于采用胃镜下改良“三明治法”联合治疗。治疗前于内镜活检通道内注入聚桂醇1-2 mL预防组织黏合剂堵塞活检通道。内镜下选取静脉曲张最明显处, 或有明显红色征及血栓附近作为注射点, 快速出针并确保刺入静脉内后, 依次快速注入聚桂醇2-3 mL, 组织黏合剂0.5-1.0 mL, 聚桂醇2-3 mL(组织黏合剂用量由曲张静脉直径决定, 一般1 cm注射1 mL, 超过1 cm按照0.5 mL/cm追加用量)。注射完后迅速退回注射针, 用注射针鞘检查曲张静脉是否变硬, 如仍有静脉未完全变硬可重复注射, 直至曲张静脉完全变硬。

1.2.3 疗效判定: 所有治疗患者术后均严密观察病情, 给予常规禁饮食1-3 d, 并给予抑酸、止血、补液及预防感染及生长抑素类似物治疗。治疗效果判定: 止血成功: 术后24 h内无活动性出血且生命体征平稳; 术后再出血: 术后24 h出现呕血和/或黑便, 收缩压较基础血压降低超过20 mmHg或心率增加>20次/min, 未输血情况下血红蛋白水平下降>30 g/L。GV改善判定: 术后2 wk、1 mo、6 mo复查胃镜。显效: 治疗后静脉曲张消失; 有效: 曲张静脉较前明显塌陷或变为直线; 无效: 曲张静脉无改变或无法有效控制出血^[4,5]。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示。

2 结果

2.1 内镜下治疗情况 30例患者每次注射1-3点, 平均每例患者注射1.93点±0.78点, 组织黏合剂用量0.5-3 mL, 平均用量1.57 mL±0.91 mL, 聚桂醇用量4-18 mL, 平均用量9.80 mL±4.62 mL。

术中均未出现组织黏合剂堵塞内镜活检孔道情况。

2.2 疗效及并发症情况 所有患者均未出现术中及术后穿孔, 1例(3.33%)患者术中发生出血, 1例(3.33%)术后24 h再出血, 经及时内镜下治疗后血止。2例(6.67%)患者术后出现发热及一过性菌血症, 体温均未超过38.5℃, 8例(26.67%)患者出现腹痛, 均可耐受, 经对症处理好转。所有治疗患者均未发生异位栓塞。

3 讨论

食管与GV破裂均是导致门静脉高压患者并发上消化道出血的主要原因。LDRf分型是目前国内较新的食管胃静脉曲张分型方法, 不仅可以指导详细描述曲张静脉, 而且可以指导优选曲张静脉最佳治疗方法及治疗终点的选择^[3,6]。该分型系统中的Lg_r型胃静脉曲张即GV虽然仅出现于18%-70%的门静脉高压患者, 出血几率较食管曲张静脉低, 但是由于该型静脉曲张主要分布于黏膜下层, 侧支循环相对较少, 出血量多较大, 止血难度高, 死亡率达45%-55%^[7,8]。而急性出血未经治疗者1-2年再出血率亦高达60%, 死亡率达33%^[9]。

传统三明治法, 即内镜下于曲张静脉内依次注射碘油-组织黏合剂-碘油或高渗糖-组织黏合剂-高渗糖是目前治疗Lg_r型静脉曲张出血的首选治疗手段。可以迅速堵塞血管, 阻断血流, 具有止血速度快, 止血效果肯定的优势。既往已有文献报道^[10,11]其有效止血率优于内镜下曲张静脉套扎及硬化治疗。但由于胃底曲张静脉管腔多较大, 其形成的血栓容易被丰富的血流冲走, 临床中发现该治疗也存在部分不足之处。主要集中于组织黏合剂本身及合用的稀释剂。首先由于组织黏合剂主要作用于黏膜下较大静脉血管, 且引起局部血管炎症及纤维化作用较弱, 因此容易导致曲张静脉栓塞不彻底, 导致术后容易出现排胶再出血或曲张静脉复发。既往有报道该治疗的曲张静脉闭塞率仅为51%, 再出血率可达8%-37%, 而术后排胶时出血率可达6.1%^[12-15]。而且组织黏合剂治疗的效果与用量密切相关, 当组织黏合剂用量少时会使得曲张静脉治疗不彻底, 容易复发, 而如果量大则易导致异位栓塞, 甚至肺栓塞发生^[16,17]。并且有学者^[1]认为注射组织黏合剂注射剂量过大是导致异位栓塞的第2个重要因素。

其次是传统三明治法中常用的稀释剂。其中高渗糖由于浓度高, 注射时压力大, 不易控制注射速度。注射过快可导致未完全固化聚合的组织黏合剂向远处迁移而引起异位栓塞, 而注射速度过慢则会导致组织黏合剂在曲张静脉完全充填前即固化聚合, 从而影响栓塞治疗效果。而碘油则可以增加异位栓塞的风险。因过量的碘油与组织黏合剂产生的固化物可以经过侧支循环引起远处组织器官栓塞。Hong等^[18]报道过量的组织黏合剂与碘油可以经过胃肾分流及胃膈分流等侧支通路引起异位栓塞^[19]。而Cheng等^[3]认为碘油是导致异位栓塞的重要原因。

由于聚桂醇作为硬化剂可以闭塞黏膜表层及深层的曲张静脉, 从而显著降低静脉曲张复发率和再出血概率。同时也有研究^[20]表明先注射硬化剂可以通过使损伤血管内皮形成血栓, 使组织黏合剂局限化, 从而减少或避免异位栓塞的风险。既往候运萌等报道采用聚桂醇、组织黏合剂、碘油的三明治夹心注射法可以增加胃底静脉曲张内镜下治疗疗效, 减少术后再出血发生率。但该方法仍需应用部分碘油作为夹心稀释以预防针道堵塞^[4]。故本研究对传统三明治夹心法进行了进一步改良, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 通过先于胃底静脉曲张内注入聚桂醇产生纤维化与固化作用, 再注入组织黏合剂快速形成固体聚合物, 最后再注入聚桂醇以预防组织黏合剂堵塞针道。从而充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 以改善Lg₁型静脉曲张内镜下治疗效果。而治疗中也发现联合注射两种药物后内镜下可见曲张静脉快速增粗变白变硬, 复查胃镜可见多数患者曲张静脉闭塞或消失。这种治疗优势考虑与聚桂醇导致曲张静脉周围组织凝固坏死并导致血栓和纤维化, 从而引起血管闭塞相关。而由于联合应用组织黏合剂, 又可以减少单纯应用聚桂醇无法有效闭塞胃底静脉曲张及拔针时由于胃底静脉压力增大导致的穿刺点容易出血大量喷血或涌血的问题。对于评估疗效较为重要的术后再出血率及静脉曲张复发率方面, 国内已有学者报道联合聚桂醇与组织黏合剂与传统三明治法的再出血死亡率均无明显差异, 但联合治疗组的曲张静脉复发再出血率低于传统三明治法组, 且联合治疗在紧急止血、消除和缩小瘤状曲张静脉的瘤体方

面具有明确的疗效, 提示联合应用聚桂醇与组织黏合剂可以减少静脉曲张复发出血^[4,20]。

作为需要重点关注的异位栓塞问题, 在本研究中所有患者均未出现异位栓塞。考虑一方面与采用聚桂醇作为稀释剂, 而未应用碘油相关, 另一方面则与联合应用聚桂醇可以减少组织黏合剂用量。同时或许也与预先注入聚桂醇可以通过使曲张静脉内皮损伤形成血栓继而限制组织黏合剂随血流漂移而避免血管栓塞相关, 但尚需进一步深入研究^[21]。

而腹痛、迟发性出血、一过性菌血症问题等考虑与聚桂醇导致局部组织炎症坏死吸收及形成溃疡相关, 因此术后需应用质子泵抑制剂与黏膜保护剂以减少溃疡面的出血。并且由于肝硬化患者多伴有机体免疫力降低, 因此术后可适当给予预防控制感染药物治疗^[5]。

总之, 采用内镜下改良“三明治法”治疗Lg₁型胃静脉曲张可以扬长避短, 发挥组织黏合剂和硬化剂各自的优势而有效控制静脉曲张出血、减少复发并且不良反应较少, 有必要作进一步大样本的随机对照研究证实。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4
- 2 Marion-Audibert AM, Schoeffler M, Wallet F, Duperret S, Mabrut JY, Bancel B, Pere-Verge D, Wander L, Souquet JC. Acute fatal pulmonary embolism during cyanoacrylate injection in gastric varices. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 926-930 [PMID: 18947950 DOI: 10.1016/j.jgcb.2008.07.009]
- 3 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Cai FC, Huang QY, Linghu EQ, Li W, Chai GJ, Sun GH, Mao YP, Wang YM, Li J, Gao P, Fan TY. Treatment of gastric varices by endoscopic sclerotherapy using butyl cyanoacrylate: 10 years' experience of 635 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2081-2085 [PMID: 18167180]
- 4 马丽黎, 曾晓清, 练晶晶, 陈洁, 李全林, 陈世耀. 内镜下组织黏合剂注射治疗胃底静脉曲张. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 691-693
- 5 候运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高彦颖, 王芳, 田念念. 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2449-2455
- 6 何占娣, 孙刚, 江华, 王娟, 孙国辉, 令狐恩强. 内镜组织胶注射序贯套扎治疗le,g型食管胃静脉曲张. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 800-803
- 7 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI:

应用要点

改良“三明治法”采用聚桂醇作为稀释剂, 联合组织黏合剂可以充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 在改善Lg₁型静脉曲张的内镜下治疗效果方面有一定的临床意义。

■ 同行评价

本文采用改良式三明治法联合注射组织黏合剂及聚桂醇内镜下治疗Lg₁型静脉曲张, 并取得了较好疗效, 有一定的临床意义。

- 10.3748/wjg.v17.i11.1494]
- 8 Saad WE, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) versus Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 339-349 [PMID: 22942552 DOI: 10.1055/s-0031-1284461]
- 9 李建生, 张明礼. 2007年美国肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 85-92
- 10 Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Levy MJ. Novel techniques for gastric variceal obliteration. *Dig Endosc* 2015; 27: 189-196 [PMID: 25079248]
- 11 Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc* 2014; 47: 308-314 [PMID: 25133116 DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.308]
- 12 Mosca I, Ligorria R, Tufare F, Villaverde A, Baldoni F, Martínez H, Chopita N. [N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 27-32 [PMID: 22616494]
- 13 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. *中国内镜杂志* 2010; 16: 9-13
- 14 Seewald S, Ang TL, Imazu H, Naga M, Omar S, Groth S, Seitz U, Zhong Y, Thonke F, Soehendra N. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 447-454 [PMID: 18760173 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.050]
- 15 Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-2397 [PMID: 19911276 DOI: 10.1007/s10620-009-1023-x]
- 16 Singer AD, Fananapazir G, Maufa F, Narra S, Ascher S. Pulmonary embolism following 2-octylcyanoacrylate/lipiodol injection for obliteration of gastric varices: an imaging perspective. *J Radiol Case Rep* 2012; 6: 17-22 [PMID: 22690282 DOI: 10.3941/jrcr.v6i2.845]
- 17 Hwang SS, Kim HH, Park SH, Kim SE, Jung JI, Ahn BY, Kim SH, Chung SK, Park YH, Choi KH. N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 16-22 [PMID: 11176287 DOI: 10.1097/00004728-200101000-00003]
- 18 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]
- 19 Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, Tan PS, Ranjeev P, Salem O, Vasudevan AE, Rosaida MS, Rosmawati M, Tan LH. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 276-278 [PMID: 11818941 DOI: 10.1067/mge.2001.118651]
- 20 史绯, 吴云林, 吕婵, 朱晖. 黏合剂联合硬化剂治疗瘤状孤立性1型胃静脉曲张. *肝脏* 2008; 13: 287-291
- 21 刘志忠, 赵燕颖, 孙远杰, 刘丽艳, 马伟艳. 一次性注射硬化剂加组织黏合剂治疗胃底静脉曲张出血的疗效观察. *中华消化杂志* 2014; 34: 183-184

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析

李 渊, 郭 进, 陈晓昌, 房 伟, 苗长丰, 马云涛

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛, 甘肃省人民医院干部病房普外科 甘肃省兰州市 730000

李渊, 主治医师, 主要从事肝胆外科疾病的研究。

基金项目: 甘肃省中医药管理局基金资助项目, No. GZk-2015-14.

作者贡献分布: 李渊与马云涛主要参与了课题的设计与数据分析; 郭进、陈晓昌、房伟及苗长丰主要参与了科研过程、数据分析及论文写作。

通讯作者: 马云涛, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院干部病房普外科. 1274406484@qq.com

收稿日期: 2016-07-26
修回日期: 2016-08-18
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis

Yuan Li, Jin Guo, Xiao-Chang Chen, Wei Fang, Chang-Feng Miao, Yun-Tao Ma

Yuan Li, Jin Guo, Xiao-Chang Chen, Wei Fang, Chang-Feng Miao, Yun-Tao Ma, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Fund of Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, No. GZk-2015-14.

Correspondence to: Yun-Tao Ma, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 1274406484@qq.com

Received: 2016-07-26
Revised: 2016-08-18
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract AIM

To identify the risk factors for gastric paralysis (GS) in patients with severe acute pancreatitis (SAP), in order to improve its diagnosis and therapy.

METHODS

Clinical data for 447 SAP patients treated from January 2011 to January 2016 at Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital were retrospectively analyzed. Risk factors for GS in SAP patients were identified by non-conditional Logistic regression analysis.

RESULTS

Univariate analysis showed that age, sex, body mass index (BMI), protein level, early enteral nutrition (EEN), early effective Chinese medicine, blood glucose level, scores of anxiety and depression were risk factors for GS in SAP patients. The non-conditional Logistic regression analysis showed that female sex, anxiety and depression were independent risk factors, while EEN, early effective Chinese medicine and high protein level were protective factors for GS in SAP patients.

CONCLUSION

Female sex, anxiety and depression are risk factors for GS in SAP patients. Earlier management of high-risk factors can help to prevent the occurrence of GS in SAP patients.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gastroparesis syndrome; Anxiety; Depression

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症,但其具体的病理机制仍未阐明。随着医学的进一步发展,多数患者能够度过SAP的急性期,但由于SAP病程较长,病情易反复,在其恢复期仍有多种并发症发生。临床上,胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)是SAP恢复期的常见并发症,但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少,且其发生机制尚不明确,探索SAP恢复期GS发生的危险因素,并探讨GS的防治措施,对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义。

■同行评议者

张淑坤, 研究员, 天津市南开医院急腹症研究所

■ 研发前沿

随着重症医学及药理学等研究的进一步发展, 多数患者能够度过SAP的急性期, 但由于SAP病程较长, 病情易反复, 在其恢复期仍有多种并发症发生。临床上, GS是SAP恢复期的常见并发症, 但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少, 且其发生机制尚不明确。

Li Y, Guo J, Chen XC, Fang W, Miao CF, Ma YT. Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3915-3919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3915.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3915>

摘要

目的

探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)恢复期胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)发生的危险因素及防治措施。

方法

收集甘肃省人民医院普外科2011-01/2016-01共计447例SAP患者的临床资料, 通过分析SAP恢复期GS患者的相关资料, 应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素。

结果

24例患者病程后期发生GS, 单因素分析显示年龄、性别、体质量指数、后期白蛋白水平、早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期血糖水平、焦虑抑郁评分等因素与SAP相关并纳入多因素分析。多因素非条件Logistic逐步回归分析显示: 女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素, 而早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素。

结论

SAP患者发生GS与性别、焦虑抑郁、早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平等因素有关, 早期处理高危因素有助于预防GS的发生。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 胃瘫; 焦虑; 抑郁

核心提要: 本研究收集了甘肃省人民医院普外科重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的临床资料, 应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)的危险因素。其结果表明: 女性、焦虑抑郁是SAP后期胃瘫发生的危险因素。同时, Logistic回归分析结果也表明: 早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期胃瘫发生的保护性因素。SAP恢复期早期给予合理有效的干预, 能够预防GS的发生。

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛. 重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3915-3919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3915.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3915>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 其中约20%的患者症状较重, 合并多器官衰竭或全身及局部并发症, 成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。SAP是AP中的病情更为复杂、严重的类型, 临床病程凶险, 病势变化快, 死亡率高^[1]。临床上SAP患者合并诸如腹腔感染、胰瘘等并发症的研究报道屡见不鲜。随着重症医学以及药理学等研究的进展, 使得多数临床SAP患者度过了由炎症因子释放引发休克、毒血症、全身炎症反应综合征、多器官衰竭综合征的早期并发症期, 但由于SAP患者病程长, 同时长期使用肠外营养等多种因素, 患者在恢复期发生胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)的概率大为增加。而对于SAP的病程后期GS的相关研究则鲜有报道^[2]。本研究针对SAP的病程后期GS发生的可能影响因素为观察目标, 通过统计学的非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素, 以期临床防治SAP恢复期GS的发生提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集甘肃省人民医院2011-01/2016-01期间收治的胰腺炎患者临床资料, 并按照SAP的诊断标准^[3]排除不符合SAP诊断患者共纳入447例患者, 其中男性198例, 女性249例, 平均年龄43.9岁±8.53岁。其中共有24例患者于急性重症胰腺炎后期发生GS, 发生率为5.37%。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 本研究通过搜索相关文献^[3], 根据研究热点及临床工作经验将年龄、性别、体质量指数、胰腺炎病因类型、糖尿病、焦虑指数、发病初期血清白蛋白水平、发病后期白蛋白水平、早期肠内营养、早期通里攻下、外科手术干预等因素纳入研究, 进行单因素分析, 将有统计学意义者($P < 0.05$)纳入多因素Logistic分析, 最终得出相关危险因素。

1.2.2 SAP诊断标准: (1)符合AP的诊断标准; (2)具有AP的临床表现和生物化学改变, 并同时伴

■ 相关报道

相关研究认为SAP病程中生长激素释放多肽、胰多肽分泌紊乱相关。实际临床工作中GS发生率与相关文献报道相符, 有相关报道认为SAP相关性GS与SAP预后密切相关。因而探索SAP恢复期GS发生的危险因素, 并探讨GS的防治措施, 对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义。

有持续的器官功能衰竭(持续48 h以上不能自行恢复的呼吸系统、心血管系统或肾脏功能衰竭,可累及一个或多个脏器)^[4]。

1.2.3 GS诊断标准: 采用复旦大学附属中山医院所提出的诊断标准^[5]: (1)经过一项或多项检查提示无胃流出道机械性梗阻征象,但有胃潴留;(2)胃引流量>800 mL/d,且持续>10 d;(3)无明确水、电解质、酸碱失衡;(4)无引起GS的基础疾病如甲状腺减退等;(5)无引起胃排空障碍的基础疾病及应用影响平滑肌收缩的药物史。

1.2.4 焦虑抑郁评估: 收集患者在院期间所填写的抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)信息评分。

1.2.5 SAP病程分期: 参照2008年亚特兰大会议关于AP的病程分期修订: AP病程>10 d者规定为AP恢复期^[6]。

统计学处理 本研究采用IBM SPSS Statistics 19.0(2010/08)统计学软件进行科学统计分析。采用SPSS15.0版统计学软件进行统计学处理,采用单因素Logistic回归分析初步筛选相关危险因素,再将初步结果进行多元素Logistic回归分析,得出SAP后期GS发生的危险因素,进入回归预测方程的水准为 $\alpha = 0.05$,剔除回归预测方程的水准为 $\alpha = 0.1$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析结果 年龄、性别、体质量指数、病程后期血糖水平、焦虑、发病后期血清白蛋白水平、早期肠内营养、早期通里攻下等8个因素是SAP后期GS发生的相关因素,将该8个因素纳入多因素分析(表1)。

2.2 多因素非条件Logistic回归分析 女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素,而早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素(表2)。

3 讨论

SAP是临床常见的急腹症,其发病原因很多,包括胆源性、酒精性、特发性和高脂血症等,SAP发病迅猛,并通过全身炎症播散、内外分泌功能受损、周围坏死物积聚等病理生理变化引起多脏器、多系统的损伤,导致多种并发

症^[7]。SAP病程中,多种因素相互作用、相互影响,其具体的病理机制仍未阐明。近年来,随着重症医学及药理学等研究的进一步发展,多数患者能够度过SAP的急性期,但由于SAP病程较长,病情易反复,在其恢复期仍有多种并发症发生。临床上,GS是SAP恢复期的常见并发症,但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少,且其发生机制尚不明确,相关研究认为SAP病程中生长激素释放多肽、胰多肽分泌紊乱相关^[8]。实际临床工作中GS发生率与相关文献报道相符,有相关报道认为SAP相关性GS与SAP预后密切相关。因而探索SAP恢复期GS发生的危险因素,并探讨GS的防治措施,对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义。

本研究收集了甘肃省人民医院普外科SAP患者的临床资料,应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素。其结果表明:女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素。纳入研究的SAP患者的焦虑评分、抑郁评分均明显高于我国常规模型评分(54.8分 \pm 14.4分 vs 41.9分 \pm 30.6分、57.4分 \pm 28.1分 vs 33.8分 \pm 5.9分)^[9],且本研究中女性焦虑及抑郁评分明显高于男性患者,这与女性心理较男性更易受外界环境变化影响相关。同时,我们认为女性与高焦虑抑郁状态在影响SAP患者恢复期GS的发生中存在必然关联,这一研究结果也与多数临床研究的结果基本一致。

同时,Logistic回归分析结果也表明:早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素。SAP病程中,不论是传统上充分的液体复苏治疗还是损伤控制性液体复苏治疗,无一例外均需要静脉输注大量晶体、胶体液。而国外的研究表明,静脉输注葡萄糖、氨基酸、脂肪乳剂均可明显抑制胃肠动力。其机制可能与抑制迷走神经兴奋、刺激胆囊收缩素分泌有关^[10]。因此我们认为大量静脉灌注将加大SAP后期GS的发生风险,而早期肠内营养则可有效的替代部分静脉液体灌注,减少静脉补液量,进而减少SAP后期GS的发生。此外,早期肠内营养在发挥促进肠道蠕动功能的同时也能够增加胃肠促进激素的释放,丰富胃肠道的血流供应,从而改善肠黏膜的屏障功能,降低SAP后期GS发生的风险。根据中医辨证理论,SAP病起气分,气分热盛,热竭津枯而留瘀,进而瘀热互结,

■创新点

本文针对SAP的病程后期GS发生的可能影响因素为观察目标,通过统计学的非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素,以期为临床防治SAP恢复期GS的发生提供理论参考。

■应用要点

女性、焦虑抑郁、SAP后期低蛋白血症是SAP后期GS发生的危险因素,因此作者建议需对SAP患者,尤其是女性病患早期进行心理干预指导。在SAP患者需长期禁食水,出现明显的负氮平衡及大量蛋白丢失、大量补液等因素而引起低蛋白血症时,应当及时补充白蛋白,提高血浆胶体渗透压,预防由于胃壁组织水肿,胃壁运动障碍诱发的GS。同时,对于SAP患者,给予早期肠内营养及早期通里攻下能有效的降低SAP恢复期GS发生的风险。

■名词解释

胃瘫综合征(GS):是指胃麻痹、胃功能性排空障碍等,由于胃肠功能紊乱而导致胃排空延迟,胃流出道非机械性梗阻为主要表现的功能性疾病。

表 1 SAP后期胃瘫发生的危险因素单因素Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	P值
年龄	3.029	1.048	10.002	24.869	3.347–204.83	0.043
性别	1.032	0.388	6.892	2.802	1.303–6.073	0.007
体质量指数	3.213	1.113	9.582	24.984	3.312–204.83	0.002
胰腺炎病因类型	0.852	0.045	9.866	1.145	1.105–1.306	0.081
初期白蛋白水平	2.011	0.432	17.424	6.657	2.526–12.874	0.083
后期白蛋白水平	3.237	1.053	9.592	25.995	3.313–206.38	0.002
早期肠内营养	3.204	1.270	9.263	23.837	3.392–210.78	0.055
早期通里攻下	0.013	0.003	10.126	1.008	1.004–1.018	0.001
外科手术干预	0.202	0.042	20.196	1.199	1.124–1.306	0.068
病程后期血糖水平	1.715	0.426	16.048	5.457	2.411–12.793	0.002
焦虑抑郁评分	1.032	0.384	6.892	2.784	1.312–6.083	0.008

SAP: 重症急性胰腺炎。

表 2 SAP后期胃瘫发生的危险因素多因素Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	P值
年龄	1.243	0.567	4.822	3.474	1.153–10.578	0.067
性别	5.378	1.284	8.632	75.463	6.546–88.463	0.004
体质量指数	0.197	0.022	7.452	1.622	2.283–14.293	0.082
后期白蛋白水平	-1.338	0.609	4.723	0.252	0.074–0.873	0.023
早期肠内营养	-2.103	0.687	8.833	8.023	2.013–31.732	0.032
早期通里攻下	-2.157	0.668	9.677	0.127	0.031–0.389	0.001
病程后期血糖水平	0.015	0.005	5.183	1.022	1.009–1.063	0.071
焦虑抑郁评分	0.152	0.059	6.863	1.183	1.051–1.337	0.007

SAP: 重症急性胰腺炎。

故证见脾胃热盛、实热结胸、肠结热实、肝胆实热等证^[11]。而GS恰属于“腹胀”、“痞满”、“肠结”等中医症候范畴^[12]，故SAP后期GS病因皆为腑热瘀结、腑气不通之故。而“腑以通为用”，因此甘肃省人民医院普外临床中心主张早期通里攻下，方选大承气汤化裁，方中以生大黄为君通腑泄热，抑制胰酶分泌，保护肠黏膜，清除肠内外毒素，抑制炎性介质，同时松弛Oddi括约肌，早期降低腹内压延缓及减少腹腔间隔室综合征的发生；以芒硝苦寒泻下通腑为臣药，减少肠内菌群，降低肠道菌群透壁性感染；佐以枳实、厚朴行滞除满，消除肠内积气，缓解腹内压增大情况。综上诸药合用，峻下热结，通腑泄热，荡涤瘀热^[13]。国内相关研究^[14]结果表明大承气汤通下攻里法可能通过抑制胰酶，增加胃肠蠕动，抑制肠源性内毒素吸收，保护肠道屏障，减少肠源性感

染。大承气汤还能够增加兔肠胃肠激素的分泌，增加兔小肠的推进率，可促进胃肠功能恢复增加胃肠蠕动，明显缩短胃排空时间^[15]。因此，早期运用通里攻下法治SAP能早期改善“腑气不通”证因，促进胃肠蠕动及胃肠激素的分泌，能够有效预防SAP后期GS的发生。同时，本研究发现SAP后期血清蛋白水平较高是GS发生的保护性因素。在发生GS的24例患者，其GS的治愈时间与血清白蛋白水平存在明显相关性，这一相关性表现在：SAP患者白蛋白水平越高者，GS的治愈时间相比较于低白蛋白水平患者的治愈时间明显缩短。而研究发现，临床中亦有白蛋白水平正常者而发生GS的患者，因此我们认为SAP后期血清蛋白水平较高是GS发生的保护性因素，但不是决定因素。

总之，女性、焦虑抑郁、SAP后期低蛋白血症是SAP后期GS发生的危险因素，因此我们建

议需对SAP患者,尤其是女性病患早期进行心理干预指导.在SAP患者需长期禁食水,出现明显的负氮平衡及大量蛋白丢失、大量补液等因素而引起低蛋白血症时,应当及时补充白蛋白,提高血浆胶体渗透压,预防由于胃壁组织水肿,胃壁运动障碍诱发的GS^[16].同时,对于SAP患者,给予早期肠内营养及早期通里攻下能有效的降低SAP恢复期GS发生的风险.

4 参考文献

- 1 芦波, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展. 中国实用外科杂志 2012; 32: 590-592
- 2 Chris E, Forsmark MD. Pancreatitis and its complications. New York: Humana Press, 2015: 231-237
- 3 王永强, 李强. 胃切除术后胃排空障碍危险因素的Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 687-693
- 4 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535.
- 5 秦新裕, 刘凤林. 术后胃瘫的诊断与治疗. 中华消化杂志 2005; 25: 441-442
- 6 毛谅, 仇毓东. 急性胰腺炎分期的沿革. 国际外科学杂志 2012; 39: 657-659
- 7 Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe

- acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872 [PMID: 20556831 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2867]
- 8 Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 446-451 [PMID: 24646880 DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158]
- 9 宋学谦, 马家驰, 李一平, 郭庆金, 陈晓昌. 术后胃瘫综合症病人抑郁焦虑情绪调查及影响因素研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 538-540
- 10 刘其雨, 李立, 夏红天. 胰十二指肠切除术后胃排空延迟的危险因素. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 719-722
- 11 崔云峰, 屈振亮, 齐慧清, 陈海陇, 崔乃强. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年天津). 中国中西医结合杂志 2014; 20: 460-464
- 12 杨美富. 腹部手术后胃瘫的中西医结合治疗. 中国中西医结合外科杂志 2012; 18: 55-56
- 13 卢杰夫, 黎波, 彭卓箭, 梁雪, 何慧, 陈国忠, 李桂贤. 早期空肠内营养联合中药肠内滴注对重症急性胰腺炎患者肠麻痹的改善作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1257-1262
- 14 薛艳艳, 马军宏. 大承气汤治疗功能性胃排空障碍研究进展. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 431-433
- 15 王学军, 曾宪涛, 韩斐, 尹玄, 倪绍洲, 肖敏. 大承气汤治疗急性重症胰腺炎效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2219-2859
- 16 林锡汉, 庄丹, 刘金炎, 庄俊锋, 袁炜嗣. 围手术期患者低蛋白血症与胃瘫相关性研究. 海南医学 2012; 23: 27-29

同行评价

本文探讨SAP恢复期GS发生的危险因素和保护措施,有临床指导意义,思路清晰,设计合理.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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)

老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙

■背景资料

现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符。

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 金华市中心医院药剂科 浙江省金华市 321000

刘丽仙, 丽水市人民医院药学部 浙江省丽水市 323000

刘丽仙, 副主任药师, 主要从事心内科药学方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由陈淑茜与刘丽仙设计; 研究过程及数据分析由陈淑茜、何训、吕世文、雷莹及刘丽仙共同实施完成; 本论文写作由陈淑茜与刘丽仙共同完成。

通讯作者: 刘丽仙, 副主任药师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院药学部。lpluck_66@yeah.net
电话: 0578-2780086

收稿日期: 2016-06-17

修回日期: 2016-08-14

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Published online: 2016-09-28

Abstract

AIM

To explore the clinical characteristics and management of amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia.

METHODS

Two hundred and seventy-eight elderly patients with cardiac arrhythmias treated with amiodarone at Central Hospital of Jinhua and Lishui People's Hospital from January 2013 to December 2015 were enrolled, including 183 male patients and 95 female patients. Their age ranged from 60 to 85 years, with a mean age of $71.52 \text{ years} \pm 7.19 \text{ years}$. Before the medication each patient underwent liver ultrasound and venous blood liver function tests, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumin, globulin, and-glutamyltransferase, to exclude liver function abnormalities. The liver function of patients was monitored by liver function tests every 2 wk, and by liver ultrasound monthly during the process of medication.

RESULTS

Abnormal liver function was detected in 71 patients, including 48 males and 23 females. Within 2 wk after amiodarone medication, ALT increased from $15.08 \text{ U/L} \pm 1.17 \text{ U/L}$ to $102.27 \text{ U/L} \pm 1.72 \text{ U/L}$, and AST increased from $19.83 \text{ U/L} \pm 1.17 \text{ U/L}$ to $125.27 \text{ U/L} \pm 1.72 \text{ U/L}$. After 2 wk all other indicators rose more

Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Li-Xian Liu

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Department of Pharmacy, Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang province, China

Li-Xian Liu, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang province, China

Correspondence to: Li-Xian Liu, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lpluck_66@yeah.net

Received: 2016-06-17

Revised: 2016-08-14

Accepted: 2016-08-23

■同行评议者

南极星, 教授, 延边大学药学院; 唐映梅, 副主任药师, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

than two times than those before medication. However, these indicators returned to normal after discontinuation of amiodarone for 1 mo. Liver ultrasound also showed that after discontinuation of amiodarone, ultrasonographic changes returned to normal spontaneously only in patients with abnormal liver function. In patients with liver cirrhosis, ultrasonographic changes were irreversible.

CONCLUSION

Amiodarone is a main cause of liver dysfunction, and clinical manifestations of amiodarone induced liver dysfunction show individual differences. After discontinuation of amiodarone, liver injury can recover spontaneously; however, in patients with liver cirrhosis, liver injury is irreversible.

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

Key Words: Amiodarone; Drug induced liver injury; Arrhythmia

Chen SQ, He X, Lv SW, Lei Y, Liu LX. Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3920-3924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3920>

摘要

目的

探索老年心律失常患者因长期服用胺碘酮所致肝功能异常的临床特征及其相关临床处理措施。

方法

选取金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者, 其中有183例男性患者, 95例女性患者, 年龄为60-85岁, 平均年龄为71.52岁 \pm 7.19岁。在每位患者服药前均查肝脏彩超, 并采集静脉血化验肝功能情况, 包括谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、球蛋白、 γ -谷氨酰胺转氨酶等确保排除了肝功能异常现象。在患者服药过程中, 每2 wk检测患者上述各指标水平, 同时每月复查患者肝脏彩超。

结果

研究过程中, 发现肝功能异常患者共计71例, 其中男性48, 女性23例; 患者在服用胺碘酮之后的短期内即有转氨酶水平的变化, 与药前相比, 患者体内ALT的含量在2 wk内由15.08 U/L \pm 1.17 U/L上升至102.27 U/L \pm 1.72 U/L, AST的含量在2 wk内由19.83 U/L \pm 1.17 U/L上升至125.27 U/L \pm 1.72 U/L, 其他各指标服药2 wk后均较服药前升高2倍以上。然而, 以上指标各指标均在停药1 mo后恢复至正常水平。同时, 本研究也对患者服药前、服药中及停药后3个时间段的肝脏彩超变化情况进行了分析, 结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变; 但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显。

结论

胺碘酮的不良反应主要表现在引起患者肝功能明显异常, 且临床上个体表现有较大的差异, 而在停药后, 该异常现象可逐步自动恢复; 然而当肝脏损伤发展为肝硬化时, 停药后临床恢复情况欠佳。

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

关键词: 胺碘酮; 药物相关性肝损伤; 心律失常

核心提要: 胺碘酮可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤, 本研究老年心律失常患者因长期服用胺碘酮碘含量超标临床特征, 尤其其相关肝功能损伤, 深入分析相关处理措施, 为临床治疗提供相关依据。

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙. 老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3920-3924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3920>

0 引言

随着人们年龄的增加, 到老年后其心血管系统发生衰退, 容易引起心律失常的情况。同时由于老年人的肝肾功能较青年时期有所减退, 导致老人对药物的适应性及承受力大大减弱, 因此在对老年人用药时应该更加注意药物可能产生的不良反应, 时刻检测可能出现的因药物不良反应而引起的其他症状^[1]。我国应用胺碘

■ 研究前沿

胺碘酮中的碘含量较高, 使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常。然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此, 胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见, 甚至有可能致命。

■ 相关报道

胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物.

■ 创新盘点

服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在不药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常. Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管疾病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素. 然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以大家应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状.

表 1 观察对象构成情况

	分组	n(%)
性别	男	183(65.8)
	女	95(34.2)
适应证	持续性房颤	139(50.0)
	阵发性房颤	85(30.6)
	短阵室性心动过速	29(10.4)
	频发室性早搏	25(9.0)

酮作为老年人抗心律失常药物, 自1976年起已经有近40年的临床经验. 而对于胺碘酮的认识, 与国外的医生认识过程基本一样. 我国医生在开始的10年, 由于对胺碘酮的认识不足, 对患者应用胺碘酮的剂量经常超过实际需要, 从而导致出现较多严重的不良反应, 使得胺碘酮的应用大幅下降^[2,3]. 然后胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物^[4,5]. 但遗憾的是现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符. 我们知道由于胺碘酮中的碘含量较高, 使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常. 然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此, 胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见, 甚至有可能是致命的. 本研究通过对金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12近3年时间所收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者进行研究, 对其临床特征和肝功能损伤及恢复情况等相关指标进行记录分析, 同时探讨了胺碘酮相关肝功能损伤的临床处理措施.

1 材料和方法

1.1 材料 本文选取的对象为金华市中心医院和丽水市人民医院近3年收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者, 男性和女性患者分别为183例和95例, 年龄为60-85岁, 平均年龄71.52岁±7.19岁. 在每例患者服药前均行肝脏彩超, 并采集静脉血化验肝功能, 以确保去除肝功能异常的现象, 排除对本研究的干扰. 在

表 2 肝功能功能异常情况记录表 n(%)

分组	肝酶升高	肝硬化
有典型症状	10(82.1)	9(60)
无典型症状	46(17.9)	6(40)
合计	56(100)	15(100)

进行治疗前, 所有患者都经过详细的检查, 全面排除可能对研究结果有严重影响的情况. 在所选取的278例患者中, 服用胺碘酮的适应证分别为: 短阵室性心动过速29例、阵发性房颤85例、持续性房颤139例、频发室性早搏25例. 所选的所有患者均未同时服用其他抗心律失常药物, 均无胺碘酮用药史. 资料同时也登记了所有患者的性别、年龄等基本资料, 以及血常规、甲状腺功能、肾功能、合并基础心脏病等情况. 观察对象基本构成情况如表1所示.

1.2 方法 患者的服用方法如下: 在开始的第1周3次/d; 第2周2次/d; 以后1次/d; 服用量均是200 mg/次. 服药过程中一般每2 wk测定1次肝功能情况, 每月查肝脏彩超. 如果数据显示肝功能异常, 则随时抽血测定谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IDBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、γ-谷氨酰胺转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等, 同时马上停止用药. 停药后对上述这些指标每月测定1次, 直到患者的肝功能恢复正常水平.

统计学处理 软件选择SPSS19.0, 所有数据都用mean±SD表示, 对于连续资料采用t检验, 配对资料采用配对t检验, 单因素分析采用χ²检验, 采用多因素逻辑回归分析危险因素, 显著性水平选择α = 0.05, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

本组患者资料中, 有71个患者出现甲状腺功能异常, 其中48例为男性, 23例为女性. 年龄处于63-85阶段, 平均年龄为74.2岁±0.3岁. 从患者开始用药到检测出肝功能水平异常的最短时间为2 wk, 最长时间为2年, 平均时间为11.4 mo±9.2 mo. 在71例肝功能异常患者中有56例(78.9%)肝酶升高, 但是患者表现出典型的消化道症状及黄疸症状者有10例; 肝

表 3 胺碘酮相关药物性肝损伤血清肝功能相关指标变化情况

测试指标	ALT	AST	ALP	GGT
服药前	15.08 ± 1.17	19.83 ± 1.17	50.89 ± 1.37	39.56 ± 1.77
服药2 wk后	102.27 ± 1.72	125.27 ± 1.72	293.89 ± 1.72	124.89 ± 1.68
停药1 mo后	28.08 ± 1.13	39.83 ± 1.20	100.89 ± 1.31	53.48 ± 1.52
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶。

硬化者15例(21.1%), 其中出现肝区叩击痛阳性、腹水者9例(表2)。

在未进行保肝药物治疗的情况下, 上述56例转氨酶升高患者中, 有36例(64.3%)患者在停药后逐渐恢复正常。ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等指标均恢复正常水平的平均时间为8.2 mo ± 3.4 mo。其中AST平均恢复时间为5.6 mo ± 3.2 mo, ALT平均恢复时间为11.3 mo ± 6.2 mo。根据检验结果, 两组数据间差异有统计学意义($P < 0.001$); 而有6例肝硬化患者未经药物治疗, 在停药后肝功能恢复情况较差, ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等均恢复正常的平均时间为1.8年 ± 0.2年, 但由于所选择的样本该病例数较少, 做统计学检验没有实际意义。

Logistic回归分析的结果显示, 在所选取的4个影响因素中, 年龄增长及合并基础心脏病情况对患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常有显著的影响($P < 0.001$), 而其他因素如性别、血常规、甲状腺功能、肾功能等与患者是否发生胺碘酮导致的肝功能异常均无显著相关性。年龄影响患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常这一结论与我们的常识相符, 因为随着年龄的增加, 人们各脏器的功能均会有所减退, 从而导致老年人受药物不良反应影响的可能性更大。同时我们对入选患者在出现肝功能异常、停药后及肝功能恢复正常后的3个时间段行肝脏彩超, 结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变; 但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显(表3)。

3 讨论

胺碘酮对肝功能有影响早在40多年前Rózycka-Kosmalka等^[6]就已经发现了。有研究发现, 胺碘酮有较高的含碘量, 而人体每日的

碘摄入量仅需很少的部分, 根据患者胺碘酮的用药, 每日至少200 mg, 这可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤。

在本文的研究中, 278例服用胺碘酮的患者中, 出现肝功能异常的有71例(25.5%)。服药后仅2 wk就有患者出现转氨酶升高现象, 最晚出现转氨酶异常是在用药后2年, 该数据显示该药物对患者的影响有明显的个体差异性。根据记录的数据分析得出, 老年患者在服用胺碘酮后有较大的概率发生肝功能异常, 其中以转氨酶一过性升高为主(78.9%)。当患者服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在无药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常。Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素。然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以我们应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状。

由前面的分析我们知道, 胺碘酮中碘的含量是造成其临床相关不良反应的重要因素。但人身体内大量缺碘会对人体造成严重的伤害, 所以食盐加碘计划从20世纪30年代起在全世界大多数国家和地区开始大力实行, 一直至今。随着碘摄入量增加, 各种内分泌及消化系统疾病的发病率呈现升高的趋势^[7,8]。而患者服用含碘较高的胺碘酮后更是加剧了这种情况的发生, 因此, 在对患者服用胺碘酮时, 我们也应该询问患者的生活习惯, 如果其平时食用较多的加碘食盐, 则对该患者用药时应该多加注意, 以免造成患者肝功能异常等的症状。

胺碘酮在抗心律失常症状的应用很广^[9]。但是在实际用药时由于医生的水平或是其他的许多因素导致患者用药广泛存在不合理性。比如在本研究中, 有近一半服用胺碘酮的患者

应用要点

本研究中, 近一半服用胺碘酮的患者为持续性房颤, 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式。尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理。对此医生们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮。

名词解释

胺碘酮属III类抗心律失常药: 具有轻度非竞争性的 α 及 β 肾上腺素受体阻滞剂。且具轻度I及IV类抗心律失常药性质; 主要电生理效应: 延长各部心肌组织的动作电位及有效不应期, 有利于消除折返激动。抑制心房及心肌传导纤维的快钠离子内流, 减慢传导速度。减低窦房结自律性。对静息膜电位及动作电位高度无影响。

■ 同行评价

本文对于老年人临床服用胺碘酮预防药物性肝损伤有实际的指导意义。

为持续性房颤^[10,11], 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式。尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理。对此我们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮。上面的研究^[12-14]发现胺碘酮造成的转氨酶升高等现象能够在停药后自动恢复正常, 同部分学者的研究相一致。但是我们也不能忽略其对患者造成的伤害, 对于高龄患者, 尤其是适应证不很强烈时, 应尽量少用或者不用胺碘酮, 而考虑其他不良反应较小的药物, 以免造成严重的不良反应而得不偿失。

根据上面的研究我们知道胺碘酮引发临床不良反应的原因是该药物内含有许多碘, 而我国不同地区的人群其摄入碘的量是有所差异的, 比如广东等沿海地区由于海带等含碘高的食物较多, 从而导致该地区人群体内的碘含量可能较其他地区高。所以胺碘酮的用药时还应该考虑患者平时的生活饮食习惯, 根据患者的实际情况科学合理的用药, 而不应该对所有患者一概而论, 统一配药。

4 参考文献

- 1 Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 1983; 68: 88-94 [PMID: 6851057 DOI: 10.1161/01.CIR.68.1.88]
- 2 Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, Huang DF, Chang SL, Chen SA, Jap TS, Lin LY. Amiodarone-induced

- thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 405-411 [PMID: 24515549 DOI: 10.1007/s11096-013-9910-9]
- 3 Egloff M, Philippe J. [Iodine excess induced thyroid dysfunction]. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 804-809 [PMID: 27276725]
- 4 Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Crit Care Med* 2013; 59: 833-835
- 5 Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 87-92 [PMID: 9302377 DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2271040.x]
- 6 Różycka-Kosmowska M, Michalak R, Kosmowski M, Ptaszyński P, Wrancik JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. [Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 40: 46-52 [PMID: 26891437]
- 7 任志强. 72例胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析. *中国实用医药* 2015; 10: 150-151
- 8 袁放, 吴天凤, 俞蔚, 俞晓映, 金行一. 胺碘酮片对老年患者甲状腺功能和形态的影响. *浙江医学* 2010; 32: 854-855
- 9 胡文娟, 金辉, 王建, 袁芳, 邓筱华. 胺碘酮不良反应国内文献分析. *药物流行病学杂志* 2012; 21: 627-630
- 10 尹海平. 胺碘酮治疗老年室性心律失常的临床疗效及安全性分析. *中国老年学杂志* 2010; 30: 1422-14231
- 11 石云章. 胺碘酮治疗老年冠心病室性心律失常临床疗效观察. *吉林医学* 2010; 31: 3717-3718
- 12 Preda C, Aprotosoaie AC, Petris A, Costache IL. Amiodarone-induced thyroid dysfunction--clinical picture. Study on 215 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118: 359-363 [PMID: 25076700]
- 13 秦俭, 谢文桃. 胺碘酮致甲状腺功能低下18例临床报告. *贵州医学杂志* 2011; 35: 76-79
- 14 刘晓艳, 李晓玉, 范斌, 楚卡琳, 张萍. 68例服胺碘酮的75岁以上老年心律失常患者甲功变化分析. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4273-4275

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响

金 娅, 应 露, 施 丽

金娅, 应露, 施丽, 永康市妇幼保健院药剂科 浙江省永康市 321300

金娅, 主管药师, 主要从事临床药学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由金娅完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由金娅、应露及施丽完成; 本论文写作由金娅完成.

通讯作者: 金娅, 主管药师, 321300, 浙江省永康市城北东路 509号, 永康市妇幼保健院药剂科.
jinyayoux6120@sina.com
电话: 0579-87165739

收稿日期: 2016-05-31
修回日期: 2016-08-02
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions

Ya Jin, Lou Ying, Li Shi

Ya Jin, Lou Ying, Li Shi, Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Care Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ya Jin, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Yongkang City Maternal and Child Health Hospital, 509 Chengbei East Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. jinyayoux6120@sina.com

Received: 2016-05-31
Revised: 2016-08-02
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract AIM

To evaluate the effect of probiotics combined with montmorillonite on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions in children with diarrhea, in order to provide reference for clinical treatment of this disease in children.

METHODS

One hundred and twenty-four children with diarrhea treated at our hospital from September 2014 to August 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group received conventional treatments including cooling, rehydration, and correction of electrolyte balance, and the observation group patients were treated with montmorillonite powder combined with probiotics. Time to clinical remission, indicators of immune functions, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.6% vs 79.1%, $P < 0.05$). Times to stool character recovery, fever remission, vomiting disappearance, abdominal pain relief, and fecal routine indicator recovery were significantly short in the observation than in the control group ($2.1 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.7 \text{ d} \pm 2.0 \text{ d}$; $1.3 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$ vs $2.7 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$; $1.2 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$ vs $2.5 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$; $1.2 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$ vs $2.3 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$, $2.5 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.5 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$, $P < 0.05$). After treatment, immune

背景资料

小儿腹泻是儿童常见疾病之一, 具有季节性、周期性特点, 严重时引起患儿死亡, 临床治疗方法较多, 蒙脱石和双歧三联活菌片都是常见治疗药物, 分析二者联合对小儿腹泻治疗和免疫的影响对临床治疗有重要的现实意义.

同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

■ 研究背景

关于小儿腹泻的治疗论文较多, 蒙脱石和双歧三联活菌片的治疗效果很多研究都有说明, 关于对小儿腹泻患者免疫功能的研究较少, 本文重点分析二者联合使用对小儿腹泻临床症状和免疫的影响。

function indexes were improved in both groups ($P < 0.05$), and IgA, IgG, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly higher in the observation group than in the control group ($1.76 \text{ g/L} \pm 0.39 \text{ g/L}$ vs $1.31 \text{ g/L} \pm 0.52 \text{ g/L}$; $15.72 \text{ g/L} \pm 0.63 \text{ g/L}$ vs $10.95 \text{ g/L} \pm 0.64 \text{ g/L}$; 1.73 ± 0.25 vs 1.38 ± 0.25 , $P < 0.05$). There were no significant adverse reactions observed in the treatment.

CONCLUSION

Montmorillonite powder combined with probiotics in the treatment of diarrhea in children can improve the therapeutic effect, shorten the time to disappearance of clinical symptoms, and improve immune function.

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

Key Words: Diarrhea in children; Montmorillonite; Probiotics; Clinical symptoms; Immune function

Jin Y, Ying L, Shi L. Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3925-3929 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3925.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3925>

摘要

目的

分析小儿腹泻患儿采用蒙脱石联合双歧三联活菌片治疗效果, 并分析免疫指标变化, 为临床治疗提高参考。

方法

选取浙江永康市妇幼保健院在2014-09/2015-08收治小儿腹泻患者124例为研究对象, 随机分为观察组和对照组各62例, 对照组患儿给予降温、补液、纠正电解质平衡等常规治疗, 观察组患儿在此治疗基础上, 采用蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗, 两组患儿均治疗2疗程, 观察两组患儿治疗效果, 记录两组患儿临床症状缓解时间, 并比较治疗前后免疫功能指标变化。

结果

观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% vs 79.1%, $P < 0.05$)。观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解及粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组($2.1 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.7 \text{ d} \pm 2.0 \text{ d}$; $1.3 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$ vs $2.7 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$; $1.2 \text{ d} \pm 0.4 \text{ d}$ vs $2.5 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$; 1.2

$\text{d} \pm 0.4 \text{ d}$ vs $2.3 \text{ d} \pm 0.8 \text{ d}$; $2.5 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $4.5 \text{ d} \pm 1.3 \text{ d}$, $P < 0.05$)。经过治疗, 两组患儿免疫功能各指标均得到改善($P < 0.05$), 治疗后观察组IgA、IgG及 $CD4^+/CD8^+$ 均显著高于对照组($1.76 \text{ g/L} \pm 0.39 \text{ g/L}$ vs $1.31 \text{ g/L} \pm 0.52 \text{ g/L}$; $15.72 \text{ g/L} \pm 0.63 \text{ g/L}$ vs $10.95 \text{ g/L} \pm 0.64 \text{ g/L}$; 1.73 ± 0.25 vs 1.38 ± 0.25 , $P < 0.05$)。在治疗中均未出现明显不良反应。

结论

蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻能够提高治疗效果, 缩短临床症状改善时间, 并能够改善患儿免疫功能, 具有使用价值。

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

关键词: 小儿腹泻; 蒙脱石散; 双歧三联活菌片; 临床症状; 免疫功能

核心提要: 小儿腹泻患者采用蒙脱石联合双歧三联活菌片治疗, 能够提高治疗效果, 快速改善患者临床表现, 同时能够改善患者机体免疫功能, 对临床治疗有重要价值。

金娅, 应露, 施丽. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3925-3929 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3925.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3925>

0 引言

小儿腹泻是临床常见儿科疾病之一, 一般认为是多因素引起, 与病原菌感染、免疫功能低下、菌群生长异常等有关, 存在季节性、突发性以及周期性特点^[1], 临床以大便性状改变和次数增多等为主要表现, 多数患儿出现呕吐症状, 短时间内引起小儿脱水、电解质紊乱等^[2], 严重影响患儿生长发育, 严重时威胁到患儿生命安全。常规治疗效果不佳, 近几年临床开始采用微生态制剂、肠道黏膜保护剂等治疗, 取得一定的效果^[3], 但是关于联合使用效果研究较少。为分析蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗效果, 以浙江永康市妇幼保健院腹泻患儿为研究对象。

1 材料和方法

1.1 材料 研究获得医院伦理委员会批准, 患儿

表 1 两组患儿临床效果比较 [$n = 62, n(\%)$]

效果	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
治愈	36(58.1)	23(32.3)	5.464	<0.05
有效	22(35.5)	26(46.8)	0.543	>0.05
无效	4(6.4)	13(20.9)	5.521	<0.05
总有效率(%)	93.6	79.1	5.521	<0.05

■ 相关报道

小儿腹泻是临床儿童常见疾病之一,当前在治疗中多采取肠道微生态制剂和胃肠黏膜保护剂等治疗,蒙脱石和双歧三联活菌片是常见治疗药物。

家属均自愿参与研究,并签署知情同意书。选取浙江永康市妇幼保健院在2014-09/2015-08收治小儿腹泻患者124例为研究对象,男65例,女59例,年龄3 mo-3岁,病程1-5 d。纳入标准:符合实用儿科学小儿腹泻诊断标准,粪便常规检查白细胞<3个/HP,细菌培养检查阴性。排除标准:药物过敏、严重心、肾、肝功能不全、先天性心脏病、恶性肿瘤、严重传染病患者。随机分为观察组和对照组各62例,观察组男32例,女30例,年龄3 mo-3岁,平均为1.6岁 \pm 0.7岁,病程为2.5 d \pm 0.3 d,腹泻次数为6.0次/d \pm 2.3次/d,对照组男33例,女29例,年龄3 mo-3岁,平均为1.5岁 \pm 0.6岁,病程为2.7 d \pm 0.4 d,腹泻次数6.3次/d \pm 2.8次/d,两组患儿临床资料具有可比性($P>0.05$)。蒙脱石散(天津博福益普生制药有限公司,批号H11904);双歧三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司,20140326)。

1.2 方法 对照组患儿给予降温、补液、纠正电解质平衡等常规治疗,同时给予蒙脱石散治疗,根据患儿具体年龄给予治疗,1岁以下儿童3.0 g/d,1岁儿童3.0-6.0 g/d,分为3次口服治疗。观察组患儿在此治疗基础上,采用蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗,蒙脱石散用药剂量与对照组相同,双歧三联活菌片根据患儿年龄决定剂量,0.5岁以下儿童,每日3片分3次口服,0.5岁以上患儿,每日6片,分3次口服治疗,3 d为1个疗程。

1.3 观察指标 两组患儿均治疗2疗程,观察两组患儿治疗效果。临床疗效判断:(1)患儿临床症状挖暖消失,大便次数恢复正常,大便性状恢复正常为治愈;(2)患儿临床症状得到好转,大便次数以及行政等基本改善为有效;(3)患儿临床症状无明显变化或者病情恶化为无效。记录两组患儿临床症状缓解时间,并比较治疗前后免疫功能指标变化,包括免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、CD4⁺/CD8⁺, IgA和

IgG指标采用免疫单扩散法检测,CD4⁺和CD8⁺采用免疫荧光法检测,并计算比值。

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件,患儿临床症状缓解时间和免疫功能各指标变化采用mean \pm SD表示,符合正态分布采用 t 检验,治疗效果采用 χ^2 检验,组间、组内比较以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果分析 观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% vs 79.1%, $P<0.05$)(表1)。

2.2 临床症状恢复时间比较 观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解、粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.3 治疗前后两组患儿免疫功能变化比较 经过治疗,两组患儿免疫功能各指标均得到改善($P<0.05$),治疗后观察组IgA、IgG、CD4⁺/CD8⁺指标均显著高于对照组($P<0.05$)(表3)。两组患儿在治疗中均未出现明显不良反应。

3 讨论

小儿腹泻是临床婴幼儿常见急性病之一,多出现在3岁以下儿童,发病率较高,仅次于急性呼吸道感染疾病,一般认为与患儿免疫功能低下、消化系统发育不成熟、感染等有关^[4]。小儿腹泻引起小肠上皮细胞损害,进一步破坏正常吸收功能,另外还会引起肠道条件致病菌繁殖,加重病情,研究采用何种治疗药物提高治疗效果有重要现实意义。

在本组研究中主要分析蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻效果,蒙脱石散是当前治疗腹泻常采用的肠道黏膜保护剂的一种,主要成分为双八面体蒙脱石微粉,具有层纹状结构,电荷分布呈现非对称性,不少研究指出蒙脱石散在治疗小儿腹泻中有明显的治疗效果^[5,6]。在本组研究中对对照组患儿在常规治疗基础上,采用蒙脱石散治疗,效果明显,与

■ 创新点

本研究从小儿腹泻患儿临床免疫功能指标入手,分析蒙脱石联合双歧三联活菌片对症状以及免疫功能的影响,分析治疗效果产生原因,能够为临床治疗判断提供更好的依据。

应用要点

本研究对实际应用具有较好的指导意义, 能够为小儿腹泻临床治疗提供良好的治疗方法.

表 2 两组患儿临床症状恢复时间比较 (n = 62, mean ± SD, d)

指标	观察组	对照组	t值	P值
大便性状恢复正常	2.1 ± 1.0	4.7 ± 2.0	9.155	<0.05
退热时间	1.3 ± 0.6	2.7 ± 0.8	11.023	<0.05
呕吐症状消失	1.2 ± 0.4	2.5 ± 0.9	10.393	<0.05
腹痛缓解时间	1.2 ± 0.4	2.3 ± 0.8	9.683	<0.05
粪便常规恢复正常时间	2.5 ± 1.0	4.5 ± 1.3	9.601	<0.05

表 3 治疗前后两组患儿免疫功能变化比较 (n = 62, mean ± SD)

指标	观察组	对照组	t值	P值
IgA(g/L)				
治疗前	0.90 ± 0.41	0.90 ± 0.36	0.000	>0.05
治疗后	1.76 ± 0.39	1.31 ± 0.52	5.451	<0.05
t值	11.967	5.104		
P值	<0.05	<0.05		
IgG(g/L)				
治疗前	8.52 ± 0.42	8.42 ± 0.36	1.423	>0.05
治疗后	15.72 ± 0.63	10.95 ± 0.64	41.822	<0.05
t值	74.875	27.129		
P值	<0.05	<0.05		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
治疗前	0.93 ± 0.12	0.91 ± 0.18	0.728	>0.05
治疗后	1.73 ± 0.25	1.38 ± 0.25	7.794	<0.05
t值	22.715	12.013		
P值	<0.05	<0.05		

IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

以往研究报道结果相一致^[7]. 蒙脱石散能够抑制消化系内病菌、细菌繁殖, 覆盖在肠道黏膜上, 并能够结合黏液糖蛋白发挥治疗效果, 而且蒙脱石散进入到血液系统后, 能够排出消化系^[8], 不会对患儿吸收功能有影响. 双歧三联活菌片是肠道微生态制剂的一种, 含有嗜热链球菌、双歧杆菌等^[9], 对维持机体正常肠道菌群有重要价值, 能够抑制有害病原, 同时能够与黏膜上皮结合达到保护效果, 增强肠道屏障功能, 也有研究发现双歧三联活菌片能够促进维生素、微量元素的吸收^[10,11]. 从研究结果中可以看出观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% vs 79.1%, $P<0.05$). 观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解及粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组(2.1 d ± 1.0 d vs 4.7 d ± 2.0 d; 1.3 d ± 0.6 d vs 2.7 d ± 0.8 d; 1.2 d ± 0.4 d vs 2.5 d ± 0.9 d; 1.2 d ± 0.4 d vs 2.3 d ± 0.8 d; 2.5 d ± 1.0 d vs 4.5 d ± 1.3 d,

$P<0.05$). 研究结果显示二者联合能够提高治疗效果, 保护肠道黏膜, 促进正常菌群的生长, 而且能够发挥协同作用, 更加快速缓解患儿临床症状, 并且在治疗中无明显不良反应.

在以往研究中, 很多学者认为小儿腹泻与自身免疫功能紊乱有很大联系, 评价细胞免疫功能中^[12], CD4⁺/CD8⁺比值是重要参考治疗, 比值下降, 提示机体免疫功能紊乱, 很多研究发现小儿腹泻患儿CD4⁺/CD8⁺显著降低. 免疫功能紊乱时, B淋巴细胞受到抑制, 免疫球蛋白表达下降, 引起体液免疫失调. 因此很多学者认为在治疗小儿腹泻中, 需要注意提高患儿自身免疫功能^[13]. 蒙脱石散在治疗中已经发现能够改善患儿SIgA水平, 提高免疫功能. 双歧三联活菌片能够机会淋巴组织, 提高细胞以及体液免疫. 当前有关蒙脱石散联合双歧三联活菌片免疫效果研究不多, 在本组研究中可以看出经过治疗, 两组患儿免疫功能各指标均得到改

名词解释

小儿腹泻: 小儿多病因、多因素引起的以腹泻为主要表现的一系列疾病, 主要特点为大便性状、次数变化, 部分患儿伴随发热、呕吐、腹痛等症状, 是2岁以下儿童常见病之一.

善($P<0.05$), 治疗后观察组IgA、IgG及CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组($1.76\text{ g/L}\pm 0.39\text{ g/L}$ vs $1.31\text{ g/L}\pm 0.52\text{ g/L}$; $15.72\text{ g/L}\pm 0.63\text{ g/L}$ vs $10.95\text{ g/L}\pm 0.64\text{ g/L}$; 1.73 ± 0.25 vs 1.38 ± 0.25 , $P<0.05$). 说明与单纯蒙脱石散治疗相比, 患儿免疫功能改善情况更加明显, 提示蒙脱石散联合双歧三联活菌片能够提高患儿免疫功能, 进而提高治疗效果.

总之, 蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻能够提高治疗效果, 缩短临床症状改善时间, 并能够改善患儿免疫功能, 具有使用价值.

4 参考文献

- 冯婉萍, 陈召金, 邱瑞清. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻临床疗效观察. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 310-311
- 卢建华, 刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 125-127
- 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1773-1777
- 彭昕欣, 舒兰, 陶洪, 曹蓉, 谭周进. 七味白术散加减治疗小儿腹泻的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1345-1350
- 程海英, 汪祝萍, 尹燕丹, 陈瑾. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及安全性评价. 中国妇幼保健 2014; 29: 2618-2620
- 于明丽. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响研究. 中国继续医学教育 2015; 7: 140-142
- 罗丽娟, 万盛华, 许增华, 万宏, 刘岚, 段亚群, 吴蔚. 儿泻停颗粒联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿急性腹泻的疗效. 南昌大学学报(医学版) 2015; 55: 83-84
- 艾孜提艾力·伊敏. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的疗效评价. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 625-625
- 梁启慧, 秦微, 王敏雅, 曾双志, 郭利美, 冯远征. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床疗效对比分析. 中国医药科学 2016; 4: 72-74
- 曹美琴. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床观察. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 1800-1801
- 王冬, 李平. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗乙型肝炎后肝硬化腹泻的疗效观察. 中国药物与临床 2013; 13: 1062-1063
- 吴晓祥. 蒙脱石散联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿急性腹泻的临床分析. 中国继续医学教育 2014; 6: 140-141
- 赵炜, 丁明辉, 田文鹏. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片与磷酸铝凝胶联用治疗婴幼儿腹泻疗效观察. 中国医师进修杂志 2013; 36: 51-52

同行评价

本文稿总体评价较好, 撰写内容针对儿童常见疾病有一定临床意义, 其中针对免疫指标观察有新意, 也符合伦理学要求.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影

背景资料

原发性十二指肠球部息肉样腺癌起病隐匿, 恶性程度高, 易被误诊, 重视十二指肠球部病变的少见病因, 可避免误诊, 减少患者痛苦, 提高生存率。

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影, 东南大学医学院附属盐城医院消化内科 江苏省盐城市 224001

唐光华, 副主任医师, 主要从事内镜下治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由蒋丹斌设计; 唐光华、傅长来及单际平完成内镜操作、收集病例资料及查阅文献; 图片处理由唐光华与郑影影完成; 本文写作由唐光华、朱建清及蒋丹斌完成。

通讯作者: 蒋丹斌, 主任医师, 224001, 江苏省盐城市剧场路75号, 东南大学医学院附属盐城医院消化内科。
drjdb@126.com
电话: 0515-81606062

收稿日期: 2016-07-20
修回日期: 2016-08-03
接受日期: 2016-08-17
在线出版日期: 2016-09-28

Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report

Guang-Hua Tang, Chang-Lai Fu, Ji-Pin Shan, Dan-Bin Jiang, Jian-Qin Zhu, Ying-Ying Zheng

Guang-Hua Tang, Chang-Lai Fu, Ji-Pin Shan, Dan-Bin Jiang, Jian-Qin Zhu, Ying-Ying Zheng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yancheng Hospital of Southeast University Medical College, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Dan-Bin Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yancheng Hospital of Southeast University Medical College, 75 Theater Road, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China. drjdb@126.com

Received: 2016-07-20
Revised: 2016-08-03
Accepted: 2016-08-17
Published online: 2016-09-28

Abstract

Primary polypoid adenocarcinoma of the

duodenal bulb may appear insidiously. It has no special symptoms or signs in the early stage and is easy to be misdiagnosed. Since some clinicians believe that most of lesions in the duodenal bulb are benign, endoscopic biopsy and pathological diagnosis were rarely performed; however, this may lead to misdiagnosis. Clinicians should raise their awareness of the rare etiology of lesions in the duodenal bulb.

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

Key Words: Duodenal bulb; Adenocarcinoma; Diagnosis

Tang GH, Fu CL, Shan JP, Jiang DB, Zhu JQ, Zheng YY. Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3930-3932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3930.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3930>

摘要

原发性十二指肠球部息肉样腺癌起病隐匿, 早期无特异性症状和体征, 易被误诊为其他疾病。部分临床医师认为, 十二指肠球部病变多为良性, 很少进行活检和病理检查, 但这可能导致误诊。临床医师在诊治过程中要拓宽思路, 不能忽视十二指肠球部病变的少见病因。

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

关键词: 十二指肠球部; 腺癌; 诊断

核心提要: 本文介绍了1例原发性十二指肠球部息肉样腺癌的诊治体会, 分析了该疾病易被漏

同行评议者

高道健, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

诊的原因, 并指出有上腹部不适、恶心、呕吐等症状的患者应及时进行胃镜检查, 不能忽视十二指肠球部病变的少见病因。

唐光华, 唐长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影. 原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3930-3932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3930.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3930>

0 引言

原发性十二指肠球部息肉样腺癌是极为罕见的, 起病隐匿, 恶性程度高. 部分临床医师很少进行十二指肠球部病变的活检和病理检查, 这可能导致误诊. 本文介绍了1例原发性十二指肠球部息肉样腺癌的诊治经过, 现报道如下。

1 病例报告

患者, 男, 77岁. 因“反复上腹部隐痛1 mo”就诊. 近1 mo患者反复出现上腹部隐痛不适, 阵发性, 不放射, 伴乏力、纳差, 腹痛与进食无明显关系. 既往有“慢性胃炎、糖尿病、高血压病、脑梗死”病史. 否认重大外伤、手术史, 否认药物、食物过敏史. 否认家族病等疾病史. 体格检查: 生命体征稳定, 皮肤及巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结无肿大, 心肺听诊无异常, 腹软, 无压痛, 无反跳痛, 全腹未扪及包块, 移动性浊音阴性. 全腹部CT: 肝脏、肾脏囊肿. CEA、CA19-9、AFP均阴性. 胃镜检查: 食管、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦黏膜光滑, 无糜烂溃疡及肿物; 十二指肠球部小弯侧见1个巨大的息肉样肿瘤, 表面污秽, 凹凸不平, 上覆黄白苔和陈旧性血痂; 在其周边取活检3块送检, 质脆、硬, 触之易出血(图1A). 活检病理诊断: 部分腺体中-重度异型增生, 灶区见黏液湖样结构. 微探头超声内镜镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层(图1B). 转外科实施腹腔镜下胃远端大部切除+胃空肠吻合术. 术后病理: 十二指肠球部腺癌, 部分为黏液腺癌, 侵及黏膜下层(图1C), 免疫“组织化学”示: Her2+, P21+, EGFR-, P27-, P53-, 上下切缘及小弯淋巴结未见癌组织。

2 讨论

原发性十二指肠球部息肉样腺癌非常罕见. 据报道^[1], 小肠腺癌约占所有胃肠道恶性肿瘤的

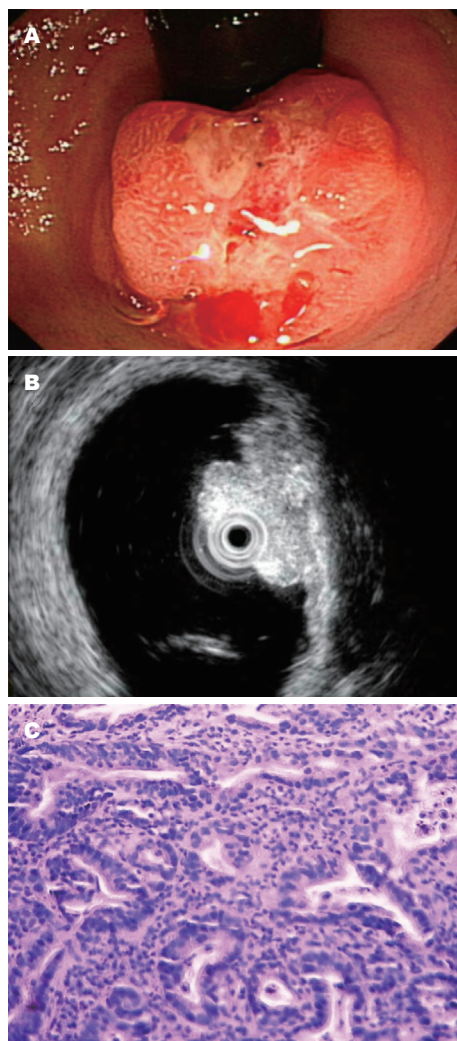


图1 十二指肠球部息肉样腺癌内镜下所见及病理检查. A: 胃镜检查发现十二指肠球部息肉样肿瘤; B: 超声内镜镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层; C: 术后病理图像, 提示十二指肠球部腺癌, 部分为黏液腺癌($\times 100$).

1%, 十二指肠球部腺癌约占所有小肠腺癌的一半. 胃镜检查是十二指肠球部腺癌最主要诊断的方法. 部分临床医师认为, 十二指肠球部疾病多为良性病变, 且十二指肠球部管壁较薄、血供丰富, 活检易导致出血和穿孔, 因此, 很少进行活检和病理检查, 但这可能导致误诊^[2,3].

十二指肠球部腺癌起病隐匿, 多数患者早期无特异性症状和体征, 易被误诊为其他疾病, 如慢性胃炎, 消化性溃疡, 慢性胆囊炎等. 如果十二指肠球部腺癌堵塞狭窄的幽门形成梗阻, 可能造成患者出现腹痛、腹胀, 甚至恶心、呕吐等胃肠道梗阻症状. 本文所介绍的十二指肠球部息肉样肿瘤患者没有发生恶心、呕吐等症状, 考虑可能与肿瘤尚处于早期, 体积不足以堵塞幽门有关。

■ 研究前沿

原发性十二指肠球部息肉样腺癌非常罕见, 部分临床医师很少进行球部病变的活检和病理检查, 这可能导致误诊, 因此临床医师需要重视十二指肠球部病变的少见病因。

■ 应用要点

本病起病隐匿, 恶性程度高, 易被误诊, 因此消化科医师如遇到类似病例要拓宽思路, 提高警惕, 及时诊断治疗。

■名词解释

内镜黏膜下剥离术: 指在内镜下, 使用高频电刀与专用器械, 将胃肠道病灶(包括胃肠道早期肿瘤)与其下方正常的黏膜下层逐步剥离, 将病灶完整切除的手术方法。

■同行评价

本文详细报道了原发性十二指肠球部息肉样腺癌患者的诊治经过与结果, 有一定的可读性和参考价值。

十二指肠球部腺癌的治疗方法包括远端胃大部切除术, 内镜黏膜下剥离术等。手术方法的选择取决于肿瘤浸润的深度。近年来内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术发展迅速, 大量临床报告表明, 通过内镜行ESD手术能实现较大病变的一次性大块剥离, 剥离的病变能提供完整的病理诊断资料, 病变局部的复发率也较低^[4,5]。在本文所介绍的病例中, 因为肿瘤位于十二指肠球部, ESD手术操作空间狭小, 操作难度较大, 微探头超声内镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层, 发生淋巴结转移的风险较高, 所以, 未选择ESD手术, 最终进行了腹腔镜下胃远端大部切除+胃空肠吻合术。该病例术后病理发现十二指肠球部癌侵及黏膜下层, 浸润的深度与术前微探头超声内镜检查提示的一致。这提示我们, 术前微探头超声内镜检查有助于判断肿瘤可能的浸润深度, 可指导选择合适的手术方式。胃镜及病理检查是确诊原发性十二指肠球部腺癌的可靠依据。有上腹部不适、恶心、呕吐

等症状的患者应该及时进行胃镜检查, 重视十二指肠球部病变的少见病因, 这对早期诊断、早期治疗, 提高生存率具有重要意义。

3 参考文献

- 1 Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? *Am Surg* 2014; 80: 956-959 [PMID: 25264638]
- 2 Liu Y, Shen Z, Yu C, Li Y. Uncurable duodenal bulb ulcer-may be duodenal bulb cancer. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 Suppl 1: 297-298 [PMID: 25910349 DOI: 10.5152/tjg.2014.4027]
- 3 黄修海, 刘庚勋, 李介秋. 内镜诊断原发性十二指肠球部腺癌1例. *临床与病理杂志* 2014; 34: 222-224
- 4 Rösch T, Sarbia M, Schumacher B, Deinert K, Frimberger E, Toerner T, Stolte M, Neuhaus H. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy* 2004; 36: 788-801 [PMID: 15326574 DOI: 10.1055/s-2004-825838]
- 5 Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 866-867 [PMID: 16301027 DOI: 10.1016/j.gie.2005.07.055]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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 $T_{1/2}$, 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 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45.6岁 ± 24 岁, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, 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 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 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 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 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% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 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》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、补充或删除时,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。

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/ |

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

蔡建春 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

江学良 教授
济南军区总医院消化科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

陈平 教授
江苏省苏北人民医院外科

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

杜国盛 主任医师
解放军第309医院肝胆外科

刘尚国 副教授
新乡医学院第一附属医院胸外二科

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

马燕兰 主任护师
解放军总医院

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

马赞 副教授
首都医科大学中医学

志谢

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

饶圣祥 副主任医师
复旦大学附属中山医院放射科

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

王莉 主任医师
海南省农垦总医院病理科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院

王永兵 主任医师
上海市浦东新区人民医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科

朱世凯 副主任医师
四川省人民医院器官移植中心



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

