

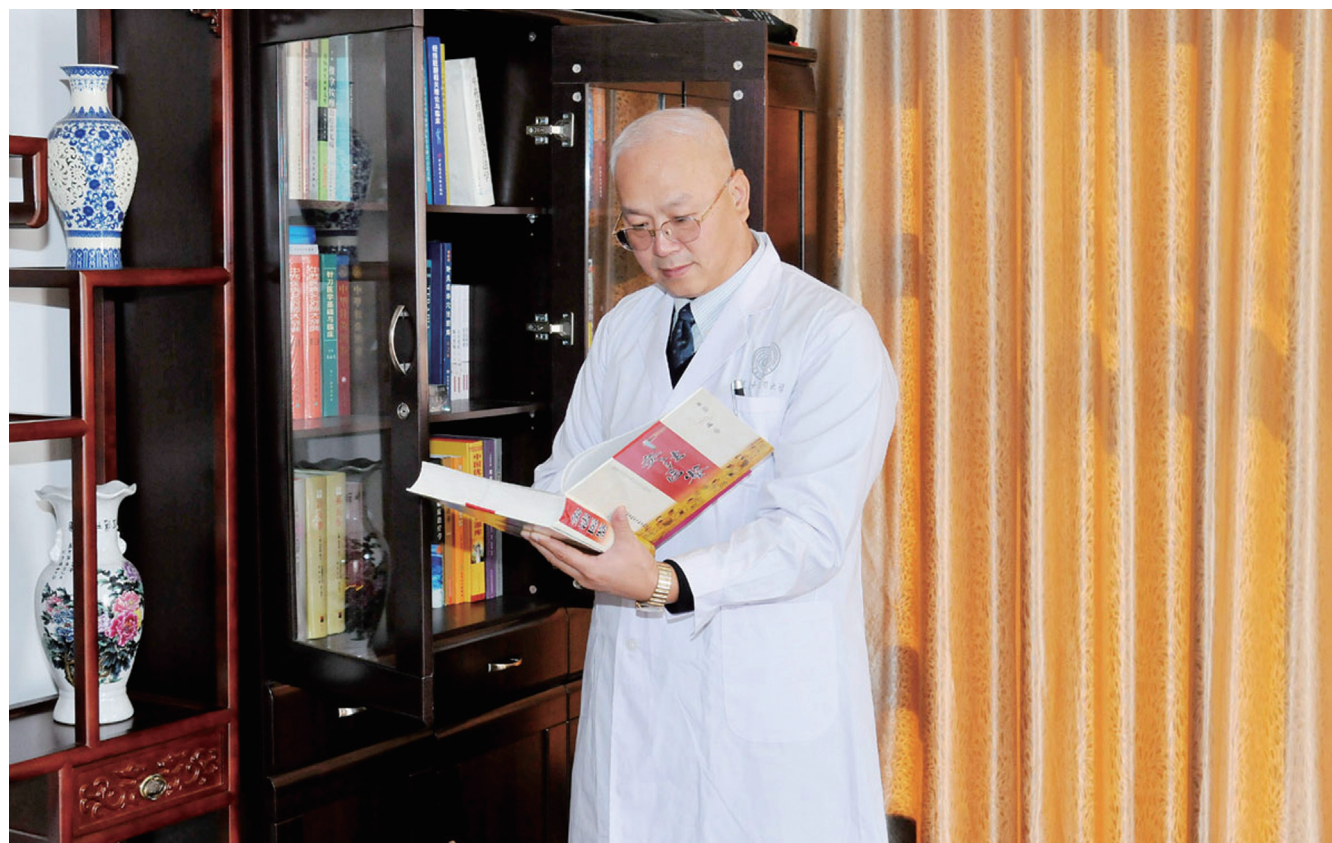
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 10 月 8 日 第 24 卷 第 28 期 (Volume 24 Number 28)



28/2016

ISSN 1009-3079



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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由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
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
董雅菊教授
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
虞必光教授
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	范跃祖教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师
张小晋主任医师	方哲平主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张燕主任医师	傅廷亮教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
邹敏副教授	耿智敏主任医师	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
钟碧慧教授	宫轲教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟英强教授	顾晋教授	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
周国雄主任医师	顾岩教授	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
周力主任医师	管小青教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周新民教授	韩天权教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
朱强教授	何向辉主任医师	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
朱小二主治医师	何裕隆教授	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
	黄成副主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
消化外科学	黄耿文副主任医师	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
白日星主任医师	黄恺主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
白松主任医师	计勇教授	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白雪副主任医师	英卫东教授	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白玉作教授	江艺主任医师	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白玉奎主任医师	姜波健教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
卜献民教授	姜洪伟主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
蔡建春教授	蒋小华副教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡金贞教授	金黑鹰教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
柴新群主任医师	金山主任医师	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	齐清会教授	王铮副研究员	郑虹主任医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	乔世峰主任医师	王志明教授	郑建勇副教授
陈光教授	康春博主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	郑民华教授
陈海龙教授	克力木·阿不都热	秦建民主任医师	尉继伟教授	支巧明主治医师
陈积圣教授	依木教授	秦仁义教授	魏东主任医师	智浩亭教授
陈进宏主任医师	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周进学副教授
陈凜教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周平红教授
陈龙奇主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周彤教授
陈平教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周伟平教授
陈汝福教授	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周翔宇副主任医师
陈思曾教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	周志祥教授
陈晓鹏教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱海宏副主任医师
陈钟教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱继业教授
程树群副教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建平主任医师
迟天毅副教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱建伟教授
仇毓东教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱世凯副教授
褚海波主任医师	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱小朝副主任医师
崔清波副教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱正纲教授
崔彦主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	朱志军教授
崔云南教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	邹小明教授
戴朝六教授	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	
戴冬秋教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	消化感染病学
单云峰主任医师	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	白浪副教授
丁健华主任医师	李汛教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈国凤主任医师
丁义涛教授	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈红松研究员
丁永斌主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈建杰教授
杜国盛主任医师	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈良主任医师
杜顺达副教授	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	陈茂伟教授
杜潇副教授	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程明亮教授
范应方主任医师	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	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
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
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
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赞副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨薇教授

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

侯风刚副教授
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
聂颢副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
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
徐完成教授
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
张侗主任医师
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
任刚刚主任医师
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
秋茂盛教授
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
林洁副教授
刘芳芳副教授

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

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

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

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



述评

3933 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳

3940 肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像评价肝功能的研究进展

饶圣祥, 曾蒙苏

3946 IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展

石振东

3953 结直肠癌干细胞的研究进展

彭珊, 胡国清

3963 E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用

侯斐, 刘瑞霞, 阴赓宏

基础研究

3970 MiRNA-138-5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新

文献综述

3978 妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理

管丽芳, 胡博文, 孙琳, 廉方, 刘同亭

研究快报

3985 *DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘勇

临床经验

3991 内镜下肿瘤治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰

3998 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例

雷汶璐, 张连峰

4004 血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值

彭雪莲, 田继云, 曹勤

4008 比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响

叶鑫, 周伊燕, 姜秋

4013 AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值

王喜莹, 陈香宇

4019 口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎性细胞因子变化

田海贞, 喻德林

病例报告

4024 先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2016年国内国际会议预告

志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3952 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 3977 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 3984 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 3997 《世界华人消化杂志》正文要求
- 4003 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 4007 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 4023 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 4028 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王富春, 教授, 博士生导师, 130117, 吉林省长春市净月开发区博硕路1035号, 长春中医药大学. 现任长春中医药大学学科建设办公室主任, 长白山学者特聘教授, 全国优秀教师, 中国针灸学会穴位贴敷产学研创新联盟理事长、中国针灸学会穴位贴敷专业委员会会长. 曾发表学术论文230余篇, 主编出版学术著作160部, 获中华中医药学会科学技术奖一等奖1项、二等奖1项, 国家中医药科技进步三等奖1项等省部级奖项20余项. 主持国家973项目计划课题3项, 国家自然科学基金项目及省部级科研项目十余项.

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 胡珊; 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 2016-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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 28 October 8, 2016

EDITORIAL

3933 Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis

Li GY, Wang YJ, Zhao TJ, Peng Y

3940 Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

Rao SX, Zeng MS

3946 Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis

Shi ZD

3953 Colorectal cancer stem cells

Peng S, Hu GQ

3963 Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases

Hou F, Liu RX, Yin CH

BASIC RESEARCH

3970 MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells

Wang J, Yu C, Zhou XF, Jiang JX

REVIEW

3978 Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy

Guan LF, Hu BW, Sun L, Lian F, Liu TT

RAPID COMMUNICATION

3985 Construction of a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter

Wang JM, Zhou TJ, Zhang XX, Lu MJ, Liu Y

CLINICAL PRACTICE

- 3991 Efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer

Li ZY, Gu JF, Ding W, Xi SJ, Yue HY, Xiong WM, Li MF

- 3998 Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases

Lei WL, Zhang LF

- 4004 Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis

Peng XL, Tian JY, Cao Q

- 4008 Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse

Ye X, Zhou YY, Jiang Q

- 4013 Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding

Wang XY, Chen XY

- 4019 Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral

Bifidobacterium quadruple chip

Tian HZ, Yu DL

CASE REPORT

- 4024 Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature

Yuan XY, Huang YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 28 October 8, 2016

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Fu-Chun Wang, Professor, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 1035 Boshuo Road, Jingyue Development District, Changchun 130117, Jilin 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: *Shan Hu*
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 October 8, 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.

基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳

黎桂玉, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530200

王玉珏, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530023

赵铁建, 彭岳, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530200

赵铁建, 教授, 主要从事中医药、民族药对肝纤维化的逆转机制及应用与实验动物模型的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460628, 81403189; 广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. JGY2014082; 广西中医药大学研究生教育创新计划资助项目, No. YJS201643

作者贡献分布: 本文由黎桂玉综述及论文写作; 赵铁建、彭岳及王玉珏收集、整理文献并论文审核。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室。
ztj-nanning@163.com
电话: 0771-2214279

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis

Gui-Yu Li, Yu-Jue Wang, Tie-Jian Zhao, Yue Peng

Gui-Yu Li, Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yu-Jue Wang, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Tie-Jian Zhao, Yue Peng, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional

Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460628 and 81403189; Innovation Project of Guangxi Graduate Education, No. JGY2014082.

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Liver fibrosis is the pathological preprocess of liver cirrhosis or liver cancer progressing from chronic liver disease. Hepatic sinusoidal endothelial cells (HSECs) are involved in the formation and development of liver fibrosis through multiple signaling pathways. In this paper, we summarize and elaborate these signaling pathways including Rho-GTPase, CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4, VEGFR-2/p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK), MAPK, and TLRs. Based on these signaling pathways, we put forward new ideas for the prevention and treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Hepatic sinusoidal endothelial cells; Signaling pathway; Liver fibrosis

Li GY, Wang YJ, Zhao TJ, Peng Y. Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28):

■背景资料
肝窦内皮细胞是构成肝窦最主要的细胞, 其特有的窗孔结构, 使物质能从血液进入肝实质并在两者间自由交换。肝窦内皮细胞与其他内皮细胞不同, 他没有基底膜结构, 这些独特的结构使得其在肝纤维化形成发展中发挥重要作用。

■同行评议者
陈良, 主任医师, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

■ 研究前沿

关于肝细胞对肝纤维化形成的作用机制, 以往研究都集中于肝星状细胞, 对肝窦内皮细胞研究较少, 近年来随着肝窦内皮细胞结构及功能不断的明晰, 对肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成过程方面的研究日渐增多。

3933-3939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3933>

摘要

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化或肝癌的前期病理过程, 它的形成与肝脏长期遭受各种肝毒性刺激密不可分。肝窦内皮细胞对肝纤维化形成起到重要作用, 该细胞具有窗孔结构, 能调控物质在血液和肝实质之间的交换。肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)通过多种信号传导通路参与肝纤维化的形成及发展。本文总结并评述近年来HSEC参与肝纤维化形成发展的几种信号通路: Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等信号传导通路的相关研究, 这些信号通路有的是相互影响、级联递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广。了解HSEC参与肝纤维化的信号传导通路, 才能对肝纤维化疾病及基于HSEC的研究做更深入的探索。本研究能为肝纤维化的治疗提供新的思路。

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

关键词: 肝窦内皮细胞; 信号通路; 肝纤维化

核心提要: 肝窦内皮细胞参与肝纤维化的形成发展, 对其中机制的研究以往局限于从细胞水平上探讨, 本文总结并评述了肝窦内皮细胞从信号传导通路上参与肝纤维化形成过程, 为肝纤维化的逆转及基于该细胞的研究提供重要参考。

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3933-3939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3933>

0 引言

肝纤维化是指化学毒物、病毒、炎症、免疫性肝损伤等因素长期慢性刺激肝脏, 致使以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成和降解失衡, ECM生成过度并沉积在肝内^[1]。肝纤维化是一种伴随异常增生和纤维瘢痕组织积累的病理过程^[2]。肝纤维化疾病

占发达国家总死亡数的45%^[3], 在发展中国家这个比例可能更高。因此, 研究肝纤维化疾病的发病机制成为国内外研究的热点。肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)是构成肝窦最主要的细胞, 主要构成肝窦的窗孔, 该窗孔直径达50-200 nm, 甚至还有比50 nm直径更小的窗孔^[4], 调控肝实质与血液间细胞和分子的自由交换^[5,6], HSEC是导致肝纤维化形成发展重要细胞之一^[7]。HSEC表型的改变与肝纤维化的形成密切相关^[8]。肝硬化发生时, HSEC的损伤致使内皮素-1(endothelin, ET-1)增加及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性降低。而HSEC的重建减少肝纤维化和 α 平滑肌肌动蛋白的表达^[9]。HSEC通过多条信号通路如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等, 参与肝纤维化的形成发展。本文对HSEC参与肝纤维化的信号传导通路进行总结综述, 为临床肝纤维化的治疗及基于该细胞的研究提供参考。

1 HSEC通过Rho-GTPase信号通路参与肝纤维化形成

Rho-GTPase^[10-13]是Ras超家族中的一员, 人类Rho-GTPase包括20种, 其中研究较清楚的是RhoA、Rac1和Cdc42。Rho-GTPase在真核细胞中参与细胞骨架的调节、细胞增殖、基因调控等过程, Rho-GTPase作为分子开关调控众多信号通路并广泛控制细胞的进程。Rho-GTPase的下游效应蛋白包括p21活化激酶(p21-activated kinase, PAK)、Rho-激酶(Rho-kinase, ROCK)、PKN以及MRCK等, PAK可通过MAPK信号通路参与细胞转录、增殖、凋亡及细胞周期进程等。Rho-GTPase能被诸多外源性信号如炎症细胞因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-1(interleukin, IL-1)等激活^[14], 进而激活下游效应蛋白ROCK, 通过肌球蛋白轻链磷酸酯酶(myosin light-chain phosphatase, MLCP)、肌球蛋白轻链(myosin light-chain II, MLC2)磷酸化以及黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等信号途径^[15], 影响HSEC的分泌功能和微观结构。张爱龙等^[16,17]研究发现在肝纤维化时, HSEC通过结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)

诱导ECM的生成,使ColIV、LN分泌增加,基底膜形成,肝窦窗孔减少,肝内微循环障碍,此过程称为“肝窦毛细血管瘤化”。在该过程中Rho A、ROCK、CTGF和p-膜联蛋白的表达水平明显升高,这提示Rho A可能通过上调CTGF和p-膜联蛋白调控HSEC窗孔、基底膜等表型转变过程。

Rho-GTPase调控分子开关的作用是通过GTP和GDP互相结合实现的^[14]。RhoGDI2是小G蛋白GDP的解离抑制因子,控制着Rho-GTPase的周期,调节Rho蛋白的稳定性及活性^[18]。劳远翔^[19]研究发现在肝窦毛细血管瘤化动物模型中,RhoGDI2蛋白下调,下调的RhoGDI2能激活NADPH氧化酶亚基Rac1,唤醒NADPH氧化酶,激活肌成纤维细胞,诱导肝细胞凋亡^[20],并可能通过影响HSEC的分泌功能和结构,致使肝窦毛细血管瘤化的形成。

HSEC可以通过Rho-GTPase信号通路,上调CTGF、p-膜联蛋白或下调RhoGDI2蛋白表达等,使HSEC的分泌功能和微观结构发生变化,HSEC窗孔数减少及基底膜形成,该现象或许和Rho-GTPase调节肌动蛋白细胞骨架,发动并继续HSEC表型转变的过程有关。HSEC表型转变以及肝窦毛细血管瘤化的持续发展将导致肝纤维化的形成。总之,肝纤维化的防治可从寻找干预Rho-GTPase信号通路某一作用靶点的新方法,阻止或修复HSEC的表型转变,改善肝脏微循环和肝窦毛细血管瘤化作为切入点进行深入研究。

2 HSEC通过CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4信号通路影响肝纤维化形成

肝窦的促纤维化转变是由HSEC上的受体蛋白趋化因子受体CXCR7和CXCR4差异性表达形成的。CXCR7和CXCR4属于G蛋白偶联受体大家族,能与趋化因子又称基质细胞衍生因子-1 α (stromal derived factor-1 α , SDF-1 α)CXCL12特异性结合,在促肿瘤生成中发挥重要作用^[21-23]。CXCR4可在HSEC以外的细胞如造血细胞和血管细胞中广泛表达,调节血管生成和造血,而CXCR7的表达则主要局限于HSEC,在血管形成和肿瘤新生血管生成中发挥关键作用^[24]。CXCR7不仅可调节血管内皮生长因子A的表达并激活MAPK信号通路^[25],还可扰乱内皮细胞稳态,导致血管内平衡及血管功能紊乱^[26]。

Huebert等^[27]通过CCl₄注射和胆总管结扎诱导肝脏慢性损伤后,HSEC的成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)信号抵消CXCR7依赖的促再生反应并增强CXCR4表达。CXCR4比CXCR7表达增强的优势转变HSEC的血管生成反应。而诱导窦内皮细胞的FGFR1或CXCR4基因特异性缺失可修复促再生通路,并阻断FGFR1介导血管生成因子的破坏。同样的,选择性激活肝窦内皮细胞CXCR7可阻断肝纤维化形成。因此,研究证明肝损伤后,在肝血窦中促再生的CXCR7-Id1阻断促纤维化的FGFR1-CXCR4血管通路,平衡再生和肝纤维化。

Ding等^[24]通过重复注射40%CCl₄油溶液并予小鼠胆道结扎建立慢性肝损伤(肝纤维化)模型。重复注射CCl₄后,与对照组(单纯性CXCR7水平不足)相比,CXCR7基因敲除小鼠的 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I型胶原水平上增。而予该小鼠腹腔内注射CXCR7选择性激动剂TC14102后,在对照组中上述两种蛋白的表达水平下降,而CXCR7基因敲除小鼠则变化不明显。研究提示慢性肝损伤阻断CXCR7-Id1信号通路,上调CXCR4表达水平,从而使肝脏再生向促肝纤维化转变。在胆管结扎术后发现FGF-2的受体FGFR1表达水平上调,FGFR1的激活伴随MAPK的磷酸化,表明在HSEC中,FGFR1介导MAPK的激活,导致在促血管生成成为主的肝脏自我修复期间,以CXCR4占主要作用的促纤维化转变。同时,在FGFR1基因敲除小鼠HSEC中,胶原沉积减少,SMA和MAPK的激活以及对CXCR7的抑制均减弱。FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达,抑制CXCR7表达,从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径,促进肝纤维化形成。FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达,抑制CXCR7表达,从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径,促进肝纤维化形成。

可见在急性肝损伤时,HSEC通过激活CXCR7-Id1信号通路,刺激促血管生成信号,调节肝脏再生、修复,保护肝脏,抑制肝纤维化的形成。当肝脏长期遭受慢性损伤,刺激HSEC抑制CXCR7-Id1信号生成,激活FGFR1-CXCR4信号通路,促进肝纤维化的形成。激活CXCR7-Id1信号通路并阻断FGFR1-CXCR4信

□ 相关报道
近年来,相关研究报道肝窦内皮细胞通过多条信号通路参与肝纤维化形成,这些信号通路包括:Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs及NO等信号通路。

创新盘点

本文总结并评述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成的多条信号通路, 其中有的信号通路之间是相互影响、级级递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广。

号通路可能成为临床上肝纤维化防治的一种新方法。

3 HSEC通过VEGFR-2/p38 MAPK信号参与肝纤维化的形成

Ding等^[28]研究发现HSEC的差异激活启动发散的促血管生成因子信号, 如Wnt2、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 进而激活HSEC的转录因子、分化抑制因子1(inhibitor of DNA binding 1, Id1), 促使肝脏修复。Wnt2是HSEC的一种自分泌生长因子, 通过激活VEGF信号通路发挥作用^[29]。Id1可调控血管内皮细胞的增殖及迁移, 他和血管内皮生长因子VEGF共同参与血管内皮的损伤修复。然而, 促血管生成因子是把双刃剑, 当肝脏遭受急性损伤时, 他可激发肝脏再生修复, 而在慢性肝损伤时, 他主要促进肝纤维化的形成^[30,31]。

Rowe等^[32]研究发现HSEC介导慢性肝病病毒的复制, 其机制为通过产生骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)增强慢性肝病病毒复制。在正常肝脏, VEGF受体VEGFR-2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)是被激活的, BMP4则是受抑制的; 然而在慢性肝病(慢性病毒性丙型肝炎和酒精性肝炎)中, BMP4表达增加, 降低HSEC的VEGFR-2活性, BMP4表达随之增加, VEGF可通过其受体VEGFR-2活化p38 MAPK信号通路途径抑制BMP4的表达, 从而减弱肝脏病毒复制, 减轻或阻止受损肝组织的纤维化转变。

由此可知, HSEC可通过旁分泌的方式抑制VEGFR-2/p38 MAPK信号通路, 产生大量的BMP4介导慢性肝病病毒复制, 长期刺激受损肝脏, 导致肝纤维化的形成。促血管生成信号平衡肝再生修复和肝纤维化, 解除HSEC对VEGFR-2/p38 MAPK信号通路的抑制将对肝纤维化的逆转有积极作用。

4 HSEC通过MAPK信号通路调控肝纤维化形成

MAPK作为一种信号调节器影响着众多细胞的功能, 如细胞分化、迁移和基因表达等, MAPK主要包括ERK1/2、JNK、p38和ERK5这4类^[33]。

劳远翔^[19]研究发现在肝窦毛细血管化时, S100a9和S100a8表达下调, S100a9与MAPK和核因子核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的

磷酸化密切相关, 减少或抑制S100a9的表达引起MAPK和核因子NF-κB的磷酸化减少^[34], 从而影响HSEC结构和分泌功能的变化, 导致肝窦毛细血管瘤。该研究证实MAPK信号通路与HSEC表型转变关系密切, 参与肝窦毛细血管瘤的形成。Yeligar等^[35]研究发现从酒精性肝损伤大鼠模型分离的HSEC中存在高表达的趋化因子RANTES, HSEC通过激活p38 MAPK信号活化核因子NF-κB, NF-κB激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α), HIF-1α能与RANTES的启动子HRE-1结合, 进而调节肝脏趋化因子RANTES的表达; HSEC还可通过激活MAPK-JNK信号, 活化Jun和RANTES启动子AP-1结合, 调控肝脏趋化因子RANTES的表达, 促进单核细胞浸润和多形核中性粒细胞, 记忆T、B细胞通过肝窦从血液循环进入肝脏, 激活肝细胞和非实质细胞引起炎症和肝损伤。

MEK-ERK信号通路调控CXCR4的表达。Huang等^[36]在培养基中加入10%的胎牛血清、5 μmol/L左旋谷酰胺和25 μmol/L HEPES缓冲液培养卵巢肿瘤细胞株HeyA8贴壁细胞, 将上述细胞加入0.25%的胰蛋白酶EDTA分离缓冲, 培养出一个96孔板中每球体有50000个细胞的三维球体, 利用CXCR4蛋白及其mRNA转录在肿瘤细胞表面高度表达得到高水平CXCR4, 往贴壁细胞中加入不同剂量的MEK-ERK抑制剂U0126孵育48-72 h, 发现CXCR4表达增高, 并有剂量依赖性。而磷酸化ERK水平也显示出以剂量依赖的方式降低ERK活性, 在U0126剂量为5 μmol/L时ERK活性保持不变。磷酸化的ERK与CXCR4表达密切相关, 低磷酸化ERK水平呈现高表达CXCR4。MAPK不仅能调控窦内皮细胞CXCR4的表达, 还能阻断CXCR7的抑制^[37], 激活CXCR4/CXCR7信号通路, 促进肝纤维化形成。ERK还能激活黏着斑激酶FAK^[38], 活化的FAK对HSEC表型和功能改变有重要作用, 影响肝纤维化的形成^[39]。

总之, MAPK信号对众多细胞的分化迁移、基因表达等起到重要重要作用, 并能通过激活多种信号途径参与肝纤维化的形成发展。研究已证实其影响HSEC结构和分泌功能, 但其中的机制尚不十分明确。HSEC亦可通过激活MAPK信号通路, 参与肝纤维化的形成。因此, 在肝纤维化形成发展中, HSEC和MAPK是相

互影响互为作用的。

5 HSEC通过TLRs信号通路影响肝纤维化形成

活化Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)信号通路引起促炎性因子释放, 激活促炎性信号催化级联, 引起肝脏炎症及免疫效应, 可影响肝纤维化的形成^[40]。HSEC具有强大的免疫功能^[41], 能分泌转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)^[42], 调控T细胞活化^[43]。Liu等^[44]研究发现HSEC参与肝脏免疫反应。TLR1/2配体P3C(palmitoyl-3-cysteine-serine-lysine-4, P3C)刺激HSEC的抗原递呈功能成熟, 进而激活病毒特性CD8⁺ T细胞, HSEC通过分泌可溶性介质如IL-12, 并抑制程序性死亡配体的表达, 促进T细胞的增殖和活化, T细胞可调控免疫反应^[45], 引起肝脏特异性耐受和自身免疫性反应。降低HSEC介导的免疫抑制, 促进肝脏免疫反应, 能减少慢性病毒性肝病和肝癌的发生。HSEC还可通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控肝脏免疫反应。路彦涛^[46]研究发现肝窦内皮细胞C型凝集素分子使TLR4定位在巨噬细胞表面, 增加其接头分子MyD88表达, 调节NF- κ B信号通路及免疫反应分子的表达。

HSEC可通过TLRs信号如TLR1/2/IL-12和TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路调控肝脏免疫效应, 参与肝纤维化的形成。目前对HSEC通过TLRs信号传导参与肝纤维化的研究较以往稍有增多, 研究HSEC内TLRs信号通路对肝纤维化的影响将可能成为下一个研究的热点。

此外, HSEC可通过介导NO依赖途径影响肝纤维化的发展^[47]。增加NOS的表达引起肝窦毛细血管化, 但其中的机制尚不明确^[48]。据文献报道^[49], Rho的激活导致HSEC内一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)mRNA及其蛋白减少, 而使用Rho抑制剂则得到相反的结果, 表明eNOS的表达和激活与Rho信号通路密切相关。

6 结论

以往研究对肝纤维化的研究主要集中于肝星状细胞, 而近年来更多的研究者聚焦于HSEC对肝纤维化形成发展的作用。越来越多的证据表明HSEC表型的异常如失窗孔化、连续性基底膜的形成等, 对肝纤维化的形成发展起到至关重要的作用^[50,51]。环境压力、炎症因子、

生长因子等可刺激HSEC, 激活多种信号如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38 MAPK、TLRs等信号通路, 促使HSEC的微型结构和分泌功能改变, 肝内再生修复和肝纤维化的失衡, 病毒感染复制增强等, 致使肝纤维化形成。然而肝纤维化的形成过程是非常复杂的, HSEC参与肝纤维化形成的信号传导通路远不仅局限于本研究所呈述的, 更多的信号传导通路需要我们研究者去挖掘。

肝纤维化是慢性肝病和肝硬化、肝癌的过渡, 肝纤维化的逆转对临床上肝硬化、肝癌的防治起到积极的作用。通过抑制HSEC细胞损伤及凋亡, 保护肝窦结构的完整可有效治疗急性肝衰竭^[52]。本研究通过对HSEC参与肝纤维化的多种信号传导通路从分子水平上进行阐述研究, 这些信号传导通路通过HSEC调控肝纤维化的形成发展, 肝纤维化的防治可从这些信号通路为切入点进行深入研究。期待更多治疗肝纤维化新策略、新方法的诞生。

7 参考文献

- Arriazu E, Ruiz de Galarreta M, Cubero FJ, Varela-Rey M, Pérez de Obanos MP, Leung TM, Lopategi A, Benedicto A, Abraham-Enachescu I, Nieto N. Extracellular matrix and liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 1078-1097 [PMID: 24219114 DOI: 10.1089/ars.2013.5697]
- Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 18: 155-167 [PMID: 22626794 DOI: 10.4103/1319-3767.96445]
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745]
- Mönkemöller V, Øie C, Hübner W, Huser T, McCourt P. Multimodal super-resolution optical microscopy visualizes the close connection between membrane and the cytoskeleton in liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *Sci Rep* 2015; 5: 16279 [PMID: 26549018 DOI: 10.1038/srep16279]
- Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahon AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070 [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]
- Cogger VC, O'Reilly JN, Warren A, Le Couteur DG. A standardized method for the analysis of liver sinusoidal endothelial cells and their fenestrations by scanning electron microscopy. *J Vis Exp* 2015; (98): e52698 [PMID: 25993325 DOI: 10.3791/52698]

应用要点

本文通过了解肝窦内皮细胞参与肝纤维化的几种信号通路, 可以为肝纤维化的防治及基于肝窦内皮细胞的研究提供重要理论依据。

■名词解释

肝窦毛细血管化: 是一种以肝窦内皮细胞窗孔数量减少及连续性基底膜形成, 肝内微循环障碍为主要特征的病理过程, 其长期发展可导致肝纤维化。

- 7 Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, Smedsrød B. Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Compr Physiol* 2015; 5: 1751-1774 [PMID: 26426467 DOI: 10.1002/cphy.c140078]
- 8 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
- 9 Sakamoto M, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Masuda H, Koga H, Abe M, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 168-178 [PMID: 22849788 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07238.x]
- 10 闫慧娟, 勿呢尔, 莫日根, 范丽菲. Rho小G蛋白相关激酶的结构与功能. *中国细胞生物学学报* 2014; 36: 998-1008
- 11 刘明涛, 杨军, 王志钢. Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子家族及其在疾病发生中的作用. *生物技术通报* 2014; 30: 63-67
- 12 Ota T, Maeda M, Okamoto M, Tatsuka M. Positive regulation of Rho GTPase activity by RhoGDIs as a result of their direct interaction with GAPs. *BMC Syst Biol* 2015; 9: 3 [PMID: 25628036 DOI: 10.1186/s12918-015-0143-5]
- 13 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 14 Hoon JL, Tan MH, Koh CG. The Regulation of Cellular Responses to Mechanical Cues by Rho GTPases. *Cells* 2016; 5: pii E17 [PMID: 27058559 DOI: 10.3390/cells5020017]
- 15 Oh MJ, Zhang C, LeMaster E, Adamos C, Berdyshev E, Bogachkov Y, Kohler EE, Baruah J, Fang Y, Schraufnagel DE, Wary KK, Levitan I. Oxidized LDL signals through Rho-GTPase to induce endothelial cell stiffening and promote capillary formation. *J Lipid Res* 2016; 57: 791-808 [PMID: 26989083 DOI: 10.1194/jlr.M062539]
- 16 张爱龙, 杨镇, 肖亮, 李崇健, 牛丽文. RhoGTP酶对血吸虫鼠肝窦毛细血管化的调控作用. *中华医学杂志* 2007; 87: 1564-1569
- 17 张爱龙, 杨镇, 肖雪明, 陈峰, 顾恩郁, 黄东航, 林强. p-moesin在血吸虫肝纤维化鼠肝窦内皮细胞中的表达及意义. *微循环学杂志* 2012; 22: 1-2, 6
- 18 Garcia-Mata R, Boulter E, Burrridge K. The 'invisible hand': regulation of RHO GTPases by RHOGDIs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 493-504 [PMID: 21779026 DOI: 10.1038/nrm3153]
- 19 劳远翔. 肝窦毛细血管化过程差异蛋白质组的研究. 北京: 北京工业大学, 2012
- 20 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
- 21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036 DOI: 10.1038/35065016]
- 22 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
- 23 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelier F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
- 24 Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102 [PMID: 24256728 DOI: 10.1038/nature12681]
- 25 Lin L, Han MM, Wang F, Xu LL, Yu HX, Yang PY. CXCR7 stimulates MAPK signaling to regulate hepatocellular carcinoma progression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1488 [PMID: 25341042 DOI: 10.1038/cddis.2014.392]
- 26 Totonchy JE, Clepper L, Phillips KG, McCarty OJ, Moses AV. CXCR7 expression disrupts endothelial cell homeostasis and causes ligand-dependent invasion. *Cell Adh Migr* 2014; 8: 165-176 [PMID: 24710021]
- 27 Huebert RC, Shah VH. Sinusoidal endothelial cells direct traffic at the intersection of regeneration and fibrosis. *Hepatology* 2014; 60: 754-756 [PMID: 24615996 DOI: 10.1002/hep.27116]
- 28 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
- 29 Klein D, Demory A, Peyre F, Kroll J, Augustin HG, Helfrich W, Kzyshkowska J, Schledzewski K, Arnold B, Goerdts S. Wnt2 acts as a cell type-specific, autocrine growth factor in rat hepatic sinusoidal endothelial cells cross-stimulating the VEGF pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1018-1031 [PMID: 18302287 DOI: 10.1002/hep.22084]
- 30 夏曦, 王红. Id1和E2-2参与血管内皮损伤修复机制的研究进展. *医学综述* 2015; 21: 2308-2310
- 31 武雪亮, 王立坤, 薛军, 杨东东, 屈明, 郭飞, 杨瑞敏, 刘博. DNA结合分化抑制蛋白1和血管内皮生长因子的表达及其与肿瘤微血管生成的相关性研究. *中国临床药理学杂志* 2016; 32: 430-432 436
- 32 Rowe IA, Galsinh SK, Wilson GK, Parker R, Durant S, Lazar C, Branza-Nichita N, Bicknell R, Adams DH, Balfe P, McKeating JA. Paracrine signals from liver sinusoidal endothelium regulate hepatitis C virus replication. *Hepatology* 2014; 59: 375-384 [PMID: 23775568 DOI: 10.1002/hep.26571]
- 33 Cuevas BD, Abell AN, Johnson GL. Role of mitogen-activated protein kinase kinases in signal integration. *Oncogene* 2007; 26: 3159-3171 [PMID: 17496913]
- 34 Cheng S, Zhang X, Huang N, Qiu Q, Jin Y, Jiang D.

- Down-regulation of S100A9 inhibits osteosarcoma cell growth through inactivating MAPK and NF- κ B signaling pathways. *BMC Cancer* 2016; 16: 253 [PMID: 27020242 DOI: 10.1186/s12885-016-2294-1]
- 35 Yeligar SM, Machida K, Tsukamoto H, Kalra VK. Ethanol augments RANTES/CCL5 expression in rat liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells via activation of NF- κ B, HIF-1 α , and AP-1. *J Immunol* 2009; 183: 5964-5976 [PMID: 19828633 DOI: 10.4049/jimmunol.0901564]
- 36 Huang K, Kiefer C, Kamal A. Novel role for NFAT3 in ERK-mediated regulation of CXCR4. *PLoS One* 2014; 9: e115249 [PMID: 25514788 DOI: 10.1371/journal.pone.0115249]
- 37 Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, Kobayashi M, Ding BS, Bonner B, Chiu VK, Nolan DJ, Shido K, Benjamin L, Rafii S. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 1046-1056 [PMID: 20972423 DOI: 10.1038/ncb2108]
- 38 Provenzano PP, Keely PJ. Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling. *J Cell Sci* 2011; 124: 1195-1205 [PMID: 21444750 DOI: 10.1242/jcs.067009]
- 39 刘小菁, 傅华, 杨丽, 黄明慧, 肖文君, 王一平. 肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素 $\alpha 6\beta 1$ 及粘着斑激酶表达的变化. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 349-351
- 40 Ceccarelli S, Nobili V, Alisi A. Toll-like receptor-mediated signaling cascade as a regulator of the inflammation network during alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16443-16451 [PMID: 25469012 DOI: 0.3748/wjg.v20.i44.16443]
- 41 Knolle PA, Wohlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 347-353 [PMID: 27041636 DOI: 10.1038/cmi.2016.5]
- 42 Schon HT, Weiskirchen R. Immunomodulatory effects of transforming growth factor- β in the liver. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 386-406 [PMID: 25568862 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.06]
- 43 Zimmermann HW, Bruns T, Weston CJ, Curbishley SM, Liaskou E, Li KK, Resheq YJ, Badenhorst PW, Adams DH. Bidirectional transendothelial migration of monocytes across hepatic sinusoidal endothelium shapes monocyte differentiation and regulates the balance between immunity and tolerance in liver. *Hepatology* 2016; 63: 233-246 [PMID: 26473398 DOI: 10.1002/hep.28285]
- 44 Liu J, Jiang M, Ma Z, Dietze KK, Zelinsky G, Yang D, Dittmer U, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. TLR1/2 ligand-stimulated mouse liver endothelial cells secrete IL-12 and trigger CD8 $^{+}$ T cell immunity in vitro. *J Immunol* 2013; 191: 6178-6190 [PMID: 24227786 DOI: 10.4049/jimmunol.1301262]
- 45 Herkel J. Regulatory T Cells in Hepatic Immune Tolerance and Autoimmune Liver Diseases. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 70-74 [PMID: 26642346 DOI: 10.1159/000440750]
- 46 路彦涛. LSECtin正调控LPS诱导的TLR4信号通路及其免疫效应. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011
- 47 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 48 Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 319-325 [PMID: 26770919 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319]
- 49 Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int* 2015; 35: 1213-1221 [PMID: 24906011 DOI: 10.1111/liv.12606]
- 50 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]
- 51 Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26939970]
- 52 Tanoi T, Tamura T, Sano N, Nakayama K, Fukunaga K, Zheng YW, Akhter A, Sakurai Y, Hayashi Y, Harashima H, Ohkohchi N. Protecting liver sinusoidal endothelial cells suppresses apoptosis in acute liver damage. *Hepatol Res* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26490536 DOI: 10.1111/hepr.12607]

□ 同行评价

本文综述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成发展的几种信号通路, 从肝窦内皮细胞信号传导通路方面丰富了肝纤维化的形成机制, 补充了以往单从细胞水平上阐述肝纤维化形成机制的不足, 可以为肝纤维化的治疗提供新的思路。

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像评价肝功能的进展

饶圣祥, 曾蒙苏

■背景资料

临床上常用的肝功能评价方法包括Child-Pugh评分、自终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、吲哚菁绿15 min滞留实验(indocyanine green 15 retention, ICG R15)、LiMAX test等仅能评价整体肝功能, 存在一定的限制, 而以影像为基础肝功能评价可以同时提供空间分布信息。

饶圣祥, 曾蒙苏, 复旦大学附属中山医院放射科 上海市影像医学研究所 上海市 200032

饶圣祥, 副主任医师, 主要从事腹部影像的研究。

作者贡献分布: 饶圣祥与曾蒙苏负责选题, 查找文献; 饶圣祥负责论文撰写。

通讯作者: 饶圣祥, 副主任医师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院放射科, 上海市影像医学研究所。
raoxray@163.com
电话: 021-64041990

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-25
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

Sheng-Xiang Rao, Meng-Su Zeng

Sheng-Xiang Rao, Meng-Su Zeng, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Medical Imaging Institute, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Sheng-Xiang Rao, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Medical Imaging Institute, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. raoxray@163.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-25
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

specific magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent, is increasingly used for imaging-based liver function tests. Like indocyanine green and mebrofenin, Gd-EOB-DTPA is taken up by hepatocytes through organic anion-transporting polypeptides 1 (OATP₁) B₁ and B₃ and is then excreted into the bile by multi-drug resistance protein (MRP₂). The advantages of Gd-EOB-DTPA-based liver function tests include function measurement integrated in an existing MRI protocol, ability of evaluating segmental liver function, and no ionizing radiation. The approaches based on Gd-EOB-DTPA for function measurement are as follows: measurement of biliary elimination, hepatic parenchymal enhancement, MR relaxometry, and MR perfusion. These approaches have potential value for assessing liver reserve, hepatic fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease and so on.

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

Key Words: Liver function; Gd-EOB-DTPA; Magnetic resonance imaging

Rao SX, Zeng MS. Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3940-3945
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3940.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3940>

□同行评议者

吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科

Abstract

Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA), a liver-

摘要

肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA的肝功能评价越来越受到重视, 其吸收和排泄的路径与

吲哚青绿15 min滞留实验及核素肝胆显像剂甲溴苯宁的吸收排泄路径相似即通过肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统有机阴离子转运系统1(organic anion transporter 1, OATP1)B₁和OATP1B₃吸收进入肝细胞内, 再通过多耐药蛋白载体排泄入胆道系统. Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)优势在于常规的MR增强检查可同时获得肝功能信息, 可以评价节段性肝功能且没有电离辐射损伤. 其评价方法主要通过胆道内对比剂排泄的量、肝实质的强化率、MR弛豫时间的测定和灌注扫描参数的测定等, 在评价肝功能储备、肝纤维化分级、非酒精性脂肪肝程度等有广泛的应用前景.

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

关键词: 肝功能; Gd-EOB-DTPA; 磁共振成像

核心提要: Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像可以“一站式”的获得临床所需的解剖和肝功能的的信息, 同时可以评价肝节段性功能储备, 为慢性肝病或手术患者的治疗和预后提供有用的依据.

饶圣祥, 曾蒙苏. 肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像评价肝功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3940-3945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3940.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3940>

0 引言

肝功能的评价, 一直是临床医生关注的一个焦点, 无论是肝外科手术前的准确预测、术后的有效随访还是对于内科患者对于肝脏弥漫性病变(如肝纤维化/肝硬化、脂肪肝等)的随访监测, 对于提高手术的成功率及延长患者的生存期, 都有十分密切的联系, 而就迄今运用于临床的各种肝功能评价方法, 都有其一定的局限性. 目前临床上最常用的肝功能评价方法包括Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、吲哚青绿15 min滞留实验(indocyanine green 15 retention, ICG R₁₅)、LiMAX test等^[1-3], 都只能评估整体肝功能的改变, 对于不同肝段之间的肝功能的区别, 难以有效评价.

近年来以影像为基础的肝功能储备的评价应运而生, 开始受到临床的关注和重视^[4-7], 尤其

是肝脏特异性对比剂Gd-EOB-DTPA(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid)(商品名普美显, Primovist)不仅对于肝局灶性病变的检出、定性具有优势^[8-11], 而且对于肝功能评价有潜在的应用价值^[12-16]. 本文就Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)成像对肝功能的评价的方法和价值的研究进行综述, 旨在提高读者在相关领域的认识 and 兴趣.

1 Gd-EOB-DTPA增强MR评价肝功能的机制和优势

静脉团注Gd-EOB-DTPA可通过肝窦面的肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统1(organic anion transporter 1, OATP1)B₁和OATP1B₃吸收进入肝细胞内, 滞留数小时至24 h之久, 再通过主要位于胆道面的肝细胞膜上多耐药蛋白载体(multi-drug resistance protein, MRP)MRP₂排泄入胆道系统, 其通过肝脏吸收比例约为注射剂量的50%, 且其化学结构不会改变^[17-19]. Gd-EOB-DTPA的吸收和排泄的路径与ICG R₁₅及核素肝胆显像剂甲溴苯宁的吸收排泄路径相似, 因此Gd-EOB-DTPA增强MR可用于肝功能的评价. 当肝脏发生不同的病变时, 部分肝细胞遭破坏、肝细胞的正常功能受损, 肝实质吸收和排泄入胆总管对比剂Gd-EOB-DTPA的量会发生变化, 从而引起MR信号强度的改变, 以此来反映肝功能的改变.

Gd-EOB-DTPA增强MR的优势在于在常规的MR增强检查方案中的基础上同时获得肝功能信息. Gd-EOB-DTPA增强MR在术前可以“一站式”的获得外科手术前所需的信息, 包括肝肿瘤的体积及分布、肝脏的解剖、血供和其他肝外的信息如有无淋巴结转移等, 这是其他肝功能检查所不具备的; 而且其克服了整体评价的肝功能的缺点, 可以显示肝实质的损害分布的不均匀性, 实现节段性肝功能的评价^[20,21]. 研究发现Gd-EOB-DTPA增强MR与^{99m}Tc-甲溴苯宁、ICG R₁₅对肝功能储备的准确性相似^[12,13], 而Gd-EOB-DTPA增强MR较核素检查具有更高的空间和时间分辨率, 同时MR没有辐射的损害, 因此更具有临床的应用价值.

2 Gd-EOB-DTPA增强MR评价肝功能的方法

Gd-EOB-DTPA增强MR检查评价肝功能的主

研究前沿
本文研究着重于Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)成像在评价节段性肝功能的应用, 目前需要确定最优的测量方法和评价指标的标准化.

相关报道
目前此方面研究都处于动物实验或单中心的临床研究阶段, 常用的测量方法各异, 但是在肝功能评价方面已初步显示其优越性.

创新视点

本文介绍了Gd-EOB-DTPA增强MR成像评价肝功能的机制、优势, 并比较目前不同测量方法的优缺点及应用的注意点。

要通过测量胆道内对比剂的排泄和肝实质的强化程度的变化来反映肝细胞的功能状态。具体方法主要有以下几点: 胆道内对比剂排泄的量、肝实质的强化率、MR弛豫时间的测定和灌注扫描参数的测定等。

2.1 胆道内对比剂排泄的量的评价 Gd-EOB-DTPA增强MR后20 min在所有正常健康人群中均看到肝内外胆道内很好的显示^[22], 在慢性肝病伴肝功能损害的患者中胆道的显影会相应延迟。常采用的评价方法主要包括: 特异期主观评价胆道结构显影的清晰度、胆总管显影的时间和信号值(signal intensity, SI)测定、胆总管与肌肉相对值、胆囊充盈时间和程度等。

研究显示^[23-27]慢性肝病/肝硬化患者Gd-EOB-DTPA增强MR主要表现: (1)肝功能损害时(MELD \geq 11和总胆红素 \geq 30 μ mol/L)肝内外胆道结构的显示不清, 严重时甚至不显影^[23]; (2)胆道充盈时间明显延迟, 而且强化程度(直接强化或相对强化)明显减弱; (3)胆囊管开放充盈时间延长($>$ 30 min); (4)胆管强化的程度与ICG R₁₅显著相关, 因此可以潜在反映肝功能的程度。

胆道强化的评价方法比较简单、直观, 只需应用常规序列就可以做出判断, 不需要额外的序列和复杂技术, 但是胆道的强化程度和时间不仅仅与肝功能有关, 而且与胆道的压力和胆汁流量有关, 如果胆汁动力学发生改变如胆道结石、胆道炎症等, 其评价肝功能准确性受到限制^[27,28]。

2.2 肝实质的MR SI的改变 这是目前临床和研究最常用的一种方法, 采用的评价方法: 特异期主观观察或MR SI测量肝实质的强化改变、肝实质的信噪比、利用肌肉或脾脏作为内在参照物校正等。

“延迟期高信号门静脉”征即静脉注射Gd-EOB-DTPA延迟30 min后门静脉与周围肝实质相比呈相对高信号, 此征出现的概率约13%, 并与血直接胆红素相关, 判断胆红素高于2.18 mg/dL的敏感性为89%, 特异性为96%^[29]。肝实质强化程度的测量可以反映肝细胞的功能状态, 在患者中的慢性肝功能损害的特异期肝实质的信噪比或相对强化率明显低于正常功能的患者, 而且与ICG R₁₅显著相关^[30,31]。目前大部分文献利用内参物(肌肉或脾脏)计算校正肝脏强化率^[32]、肝实质强化指数^[33]和肝细胞吸收指数(hepatocellular uptake

index, HUI)^[34]等。Watanabe等^[33]报道肝实质强化指数对肝纤维化分级的准确性明显优于扩散加权成像、血液检查和临床指标。

肝脏SI的直接测量比较简单, 与测量CT值相似, 直接利用感兴趣区的测量就可以得到相应的值, 这也是目前临床上应用最广的原因。但是其存在一定缺陷: MR的SI的影响因素比较多如MR的扫描参数不同SI亦不同, 而且MR SI与钆的浓度成正相关而不是线性相关^[35]。虽然采用内参校正, 可减少误差, 但是计算相对比较麻烦不适合临床常规使用, 尤其HUI测量和计算均比较复杂, 限制其广泛应用。

2.3 MR弛豫时间的测定 Gd-EOB-DTPA不仅可以缩短T₁弛豫时间, 亦可缩短T₂*弛豫时间。因此可以通过T₁mapping参数图和T₂*加权成像参数图测量相应的T₁值和T₂*值来评价肝功能^[15,36-42]。我们研究^[15]发现肝硬化患者MELD分数越高肝胆特异期的T₁弛豫时间明显延长, 而且增强前后T₁弛豫时间的降低率明显下降。同时发现Gd-EOB-DTPA肝胆特异期T₁弛豫时间的测量有利于早期发现梗阻性黄疸的肝损伤^[36]、肝纤维化的分级^[37]以及有助于非酒精性脂肪肝的分级^[38]。理论上, Gd-EOB-DTPA缩短T₁弛豫时间较T₂*弛豫时间更明显, 有报道显示慢性肝损伤患者肝胆特异期的T₂*弛豫时间与肝功能正常的患者无明显区别, 但是T₂*弛豫时间的降低率明显下降^[42]。

弛豫时间的测量比较客观的反映肝细胞内Gd-EOB-DTPA的浓度, 因此对于肝功能的评价优于SI的直接测量^[43]。全肝测量T₁弛豫时间测量有助于提高肝功能评价的准确性^[44], 但是T₁和T₂*弛豫时间的测量尤其全肝测量需要有特殊序列和软件的支持, 而且肝细胞吸收Gd-EOB-DTPA的量除了受肝细胞功能影响外, 还受到肝脏血流灌注的影响。

2.4 MR灌注扫描技术 MR肝脏灌注是利用灌注参数来定量肝脏肿瘤或肝实质的微循环状态^[45,46]。Saito等^[13]运用Gd-EOB-DTPA动态增强扫描运用示踪动态计算模型, 与ICG₁₅及^{99m}Tc-乙二烯三胺戊乙酸半乳糖基人血清白蛋白(^{99m}Tc-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid galactosyl human serum albumin, ^{99m}Tc-GSA)的单光子发射型计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)图像相关性很好, 适合评价肝功能储备。另外有研究

发现Gd-EOB-DTPA动态灌注扫描有望用于原发性硬化性胆管炎的节段及亚段性肝功能的评价^[47,48]、肝纤维化分级^[49]和炎症活动度^[50]的评价。

MR灌注扫描不仅考虑了肝细胞功能不同导致吸收Gd-EOB-DTPA的浓度不同, 还考虑肝脏血流状态的不同, 从这一点上其优于其他的方法, 但是由于Gd-EOB-DTPA被肝细胞吸收与常规MR对比剂不一样, 因此其灌注分析需要特殊软件和复杂的数学模型的计算。另外MR灌注分析的困难还在于肝脏双血供、采集图像的呼吸伪影、缺乏统一的标准等。因此还需要进一步研究和标准化。

3 结论

Gd-EOB-DTPA增强MR成像作为一种无创伤性检查手段, 能同时评价肝脏的解剖和功能储备具有独特的优势, 尤其是定量评价肝段、肝叶的肝脏储备能力, 从而进一步完善肝脏功能检测的方法, 对肝肿瘤手术的术前判断和弥漫性肝病监测有广泛的应用前景, 但其测量方法和评价指标的需要进一步临床验证和标准化。

4 参考文献

- Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative Assessment and Optimization of the Future Liver Remnant. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 197-205 [PMID: 27017859 DOI: 10.1016/j.suc.2015.11.001]
- Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, Yu JC, Shen KL, Chang TM, Liu YC. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2394-2396 [PMID: 15285026 DOI: 10.3748/wjg.v10.i16.2394]
- Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009; 250: 119-125 [PMID: 19561474 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5]
- Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol* 2014; 69: 887-895 [PMID: 24824973 DOI: 10.1016/j.crad.2013.12.021]
- D'Onofrio M, De Robertis R, Ruzzenente A, Mantovani W, Puntel G, Crosara S, Canestrini S, Guglielmi A, Mucelli RP. Time-to-peak values can estimate hepatic functional reserve in patients undergoing surgical resection: a comparison between perfusion CT and indocyanine green retention test. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38: 733-741 [PMID: 24834884 DOI: 10.1097/RCT.000000000000102]
- de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010; 51: 229-236 [PMID: 20080899 DOI: 10.2967/jnumed.109.069724]
- de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51: 742-752 [PMID: 20395336 DOI: 10.2967/jnumed.109.069435]
- Zeng MS, Ye HY, Guo L, Peng WJ, Lu JP, Teng GJ, Huan Y, Li P, Xu JR, Liang CH, Breuer J. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 607-616 [PMID: 24322746 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60096-X]
- Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016; 278: 82-94 [PMID: 26098460 DOI: 10.1148/radiol.2015150177]
- Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K, Nishio R, Saguchi T, Nagao T, Taira J, Akata S, Tokuyue K. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3503-3509 [PMID: 21941417 DOI: 10.3748/wjg.v17.i30.3503]
- Phongkitkarun S, Limsamutpetch K, Tannaphai P, Jatchavala J. Added value of hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8357-8365 [PMID: 24363528 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8357]
- Geisel D, Lüdemann L, Fröling V, Malinowski M, Stockmann M, Baron A, Gebauer B, Seehofer D, Prasad V, Denecke T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2015; 25: 1384-1391 [PMID: 25447973 DOI: 10.1007/s00330-014-3536-8]
- Saito K, Ledsam J, Sourbron S, Hashimoto T, Araki Y, Akata S, Tokuyue K. Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: a preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention. *Eur Radiol* 2014; 24: 112-119 [PMID: 23949726 DOI: 10.1007/s00330-013-2983-y]
- Kukuk GM, Schaefer SG, Fimmers R, Hadizadeh DR, Ezziddin S, Spengler U, Schild HH, Willinek WA. Hepatobiliary magnetic resonance imaging in patients with liver disease: correlation of liver enhancement with biochemical liver function tests. *Eur Radiol* 2014; 24: 2482-2490 [PMID: 25030459 DOI: 10.1007/s00330-014-3291-x]
- Ding Y, Rao SX, Chen C, Li R, Zeng MS. Assessing liver function in patients with HBV-related HCC: a comparison of T₁ mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging with DWI. *Eur Radiol* 2015; 25: 1392-1398 [PMID: 25523455 DOI: 10.1007/s00330-014-3542-x]
- Agnello F, Dioguardi Burgio M, Picone D,

应用要点

Gd-EOB-DTPA增强MR成像作为一种无创伤性检查手段, 无射线危害, 具备定量评价肝脏功能储备的能力, 对肝肿瘤手术的术前判断和弥漫性肝病监测有广泛的应用前景。

□名词解释

T₁弛豫时间: 90度射频脉冲质子由纵向磁化转到横向磁化之后再恢复到纵向磁化激发前状态所需时间。不同的组织的T₁是相对固定的, 且存在差别。肝细胞吸收Gd-EOB-DTPA的量的不同, 其T₁弛豫时间亦不同。

- Vernuccio F, Cabibbo G, Giannitrapani L, Taibbi A, Agrusa A, Bartolotta TV, Galia M, Lagalla R, Midiri M, Brancatelli G. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver in the era of gadoxetic acid. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 103-111 [PMID: 26755863 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.103]
- 17 Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol* 2012; 57: 421-429 [PMID: 22504332 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.031]
- 18 Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793-798 [PMID: 19404564 DOI: 10.1007/s00535-009-0056-4]
- 19 Lee NK, Kim S, Lee JW, Lee SH, Kang DH, Kim GH, Seo HI. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1707-1724 [PMID: 19959517 DOI: 10.1148/rg.296095501]
- 20 Nilsson H, Karlgren S, Blomqvist L, Jonas E. The inhomogeneous distribution of liver function: possible impact on the prediction of post-operative remnant liver function. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 272-277 [PMID: 25297934 DOI: 10.1111/hpb.12348]
- 21 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, Jonas E. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol* 2013; 86: 315-331 [PMID: 23403453 DOI: 10.1259/bjr.20120653]
- 22 Ringe KI, Husarik DB, Gupta RT, Boll DT, Merkle EM. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist®) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system--what is normal? *Eur J Radiol* 2011; 79: 201-205 [PMID: 20347540 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.008]
- 23 Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1577-1586 [PMID: 18369632 DOI: 10.1007/s00330-008-0929-6]
- 24 Tamada T, Ito K, Sone T, Kanki A, Sato T, Higashi H. Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging: evaluation of biliary and renal excretion in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol* 2011; 80: e207-e211 [PMID: 20869827 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.033]
- 25 Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol* 2011; 77: 325-329 [PMID: 19726150 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.08.008]
- 26 Feng ST, Wu L, Chan T, Cai H, Luo Y, Zheng K, Tang D, Li ZP. Functional magnetic resonance cholangiography enhanced with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on biliary system visualization. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1254-1258 [PMID: 24115466 DOI: 10.1002/jmri.24277]
- 27 Smith AD, Veniero JC. Gd-EOB-DTPA as a functional MR cholangiography contrast agent: imaging gallbladder filling in patients with and without hepatobiliary dysfunction. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 439-445 [PMID: 21765298 DOI: 10.1097/RCT.0b013e31821f4e29]
- 28 Krishnan P, Gupta RT, Boll DT, Brady CM, Husarik DB, Merkle EM. Functional evaluation of cystic duct patency with Gd-EOB-DTPA MR imaging: an alternative to hepatobiliary scintigraphy for diagnosis of acute cholecystitis? *Abdom Imaging* 2012; 37: 457-464 [PMID: 21870116 DOI: 10.1007/s00261-011-9785-y]
- 29 Lee NK, Kim S, Kim GH, Heo J, Seo HI, Kim TU, Kang DH. Significance of the "delayed hyperintense portal vein sign" in the hepatobiliary phase MRI obtained with Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 678-685 [PMID: 22649000 DOI: 10.1002/jmri.23700]
- 30 Tajima T, Takao H, Akai H, Kiryu S, Imamura H, Watanabe Y, Shibahara J, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 362-366 [PMID: 20498536 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181cd3304]
- 31 Sato Y, Matsushima S, Inaba Y, Sano T, Yamaura H, Kato M, Shimizu Y, Senda Y, Ishiguchi T. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Korean J Radiol* 2015; 16: 523-530 [PMID: 25995681 DOI: 10.3348/kjr.2015.16.3.523]
- 32 Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N, Araki T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1047-1052 [PMID: 21775085 DOI: 10.1016/j.mri.2011.05.007]
- 33 Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. *Radiology* 2011; 259: 142-150 [PMID: 21248234 DOI: 10.1148/radiol.10100621]
- 34 Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 260: 727-733 [PMID: 21712472 DOI: 10.1148/radiol.11100586]
- 35 Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, Van Beers BE. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 135-142 [PMID: 11754452]
- 36 Ding Y, Rao SX, Chen C, Li R, Zeng MS. Potential of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging for evaluation of bile duct ligation-induced liver injury in rabbits. *Hepatol Int* 2015; 9: 303-309 [PMID: 25788184 DOI: 10.1007/s12072-014-9595-8]
- 37 Ding Y, Rao SX, Zhu T, Chen CZ, Li RC, Zeng

- MS. Liver fibrosis staging using T1 mapping on gadoxetic acid-enhanced MRI compared with DW imaging. *Clin Radiol* 2015; 70: 1096-1103 [PMID: 26164421 DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.014]
- 38 Ding Y, Rao SX, Meng T, Chen C, Li R, Zeng MS. Usefulness of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol* 2014; 24: 959-966 [PMID: 24463697 DOI: 10.1007/s00330-014-3096-y]
- 39 Yoon JH, Lee JM, Paek M, Han JK, Choi BI. Quantitative assessment of hepatic function: modified look-locker inversion recovery (MOLLI) sequence for T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MR imaging. *Eur Radiol* 2016; 26: 1775-1782 [PMID: 26373756 DOI: 10.1007/s00330-015-3994-7]
- 40 Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, Kudo M, Kitagaki H, Murakami T. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2011; 46: 277-283 [PMID: 21343827 DOI: 10.1097/RLI.0b013e318200f67d]
- 41 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]
- 42 Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1460-1464 [PMID: 21514080 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.073]
- 43 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagae Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]
- 44 Haimerl M, Schlabeck M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Barreiros AP, Loss M, Stroszczynski C, Wiggermann P. Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *Eur Radiol* 2016; 26: 1125-1133 [PMID: 26186960 DOI: 10.1007/s00330-015-3919-5]
- 45 Rao SX, Chen CZ, Liu H, Zeng MS, Qu XD. Three-dimensional whole-liver perfusion magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinomas and colorectal hepatic metastases. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 53 [PMID: 23530688 DOI: 10.1186/1471-230X-13-53]
- 46 Aronhime S, Calcagno C, Jajamovich GH, Dyvorne HA, Robson P, Dieterich D, Fiel MI, Martel-Lafferriere V, Chatterji M, Rusinek H, Taouli B. DCE-MRI of the liver: effect of linear and nonlinear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 90-98 [PMID: 24923476 DOI: 10.1002/jmri.24341]
- 47 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jacobsson H, Hagen K, Bergquist A, Jonas E. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 879-886 [PMID: 24123427 DOI: 10.1002/jmri.24250]
- 48 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jonas E. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 567-576 [PMID: 20887325 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x]
- 49 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, Shih TT. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol* 2012; 22: 171-180 [PMID: 21879400 DOI: 10.1007/s00330-011-2249-5]
- 50 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Kao JH, Lee HS, Liang PC, Wei SY, Hwang RM, Shih TT. Hepatic necro-inflammation and elevated liver enzymes: evaluation with MRI perfusion imaging with gadoxetic acid in chronic hepatitis patients. *Clin Radiol* 2014; 69: 473-480 [PMID: 24556468 DOI: 10.1016/j.crad.2013.12.003]

□ 同行评价

本文综述了肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强MR成像评价肝功能的研究进展。选题有一定的新颖性, 对于指导临床工作有一定的帮助。

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展

石振东

背景资料

免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎(immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-RAIP)是一种相对少见的慢性胰腺炎,但随着相关研究的不断深入和诊断方法的不断改进,近年来国内外IgG4-RAIP患者有逐渐增多的趋势,其临床表现及影像学改变无特异性,极易误诊为胰腺癌而施行手术治疗。本文就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学及实验室诊断以及治疗和预后方面进行了系统阐述,其重点在诊断和治疗方面,强调准确诊治的重要性。

同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病医院肝胆外科

石振东, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科 辽宁省铁岭市 112700

石振东, 副主任医师, 主要从事老年消化病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由石振东单独完成。

通讯作者: 石振东, 副主任医师, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山振兴路3号, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科. shiminghan666@163.com
电话: 024-76835863

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-18
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis

Zhen-Dong Shi

Zhen-Dong Shi, Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), Tieling 112700, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Department of Geriatric, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), 3 Zhenxing Road, Diaobingshan District, Tieling 112700, Liaoning Province, China. shiminghan666@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-18
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare type of chronic pancreatitis that belongs to

the spectrum of immunoglobulin G4 (IgG4) related diseases. AIP is characterized by lymphoplasmacytic infiltration, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, and increased IgG4+ plasma cells. Patients with AIP present clinically with recurrent pancreatitis and obstructive jaundice, symptoms involving bile ducts and salivary glands and so on. Serum IgG4 level is often elevated. The main imaging manifestation of AIP is a "sausage-shaped pancreas" and multiple strictures of the main pancreatic duct. AIP responds sensitively to glucocorticosteroids but relapses easily. In relapsed cases, re-administration of glucocorticosteroids alone or in combination with immune modulators is effective.

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

Key Words: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related diseases; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Shi ZD. Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3946-3952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3946>

摘要

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一种少见的慢性胰腺炎,属于免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性疾病谱。组织学表现为胰管周围大量淋巴细胞及浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和IgG4阳性浆细胞显著增多。临床表现为梗阻性黄疸、复发性胰腺炎,伴胆管、涎

腺等其他器官受累。实验室可见血清IgG4明显增高。影像学表现为胰腺“腊肠样”外观，伴主胰管弥漫性不规则狭窄。AIP对糖皮质激素治疗敏感，但容易复发，对疾病复发的患者再次应用激素治疗或联合免疫调节剂治疗是有效的。

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

关键词: 自身免疫性胰腺炎; IgG4相关性疾病; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎是一种相对少见的慢性胰腺炎，临床表现和影像学改变无特异性，很多患者易误诊为胰腺癌，及时正确的诊断和积极合理的治疗，对防止误诊误治至关重要。

石振东. IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3946-3952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3946>

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是近20年来逐渐被认识的一种主要由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎。1961年Sarles等^[1]报道了世界上首例伴有梗阻性黄疸及高 γ -球蛋白血症的胰腺炎，将其命名为“慢性炎症性硬化性胰腺炎”。AIP的概念则是由Yoshida等^[2]于1995年在分析1例慢性胰腺炎病例时提出的。随着相关研究的不断深入，2010年AIP诊断标准国际共识^[3]将AIP分为两个亚型，其中1型相对常见，即免疫球蛋白G4相关性AIP(immunoglobulin G4-related AIP, IgG4-RAIP)。由于IgG4-RAIP以胰腺肿大及梗阻性黄疸为主要表现，很难与胰腺癌相鉴别，以至于部分患者被误诊而接受不必要的手术治疗。现就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学与实验室诊断以及治疗等方面的研究进展作一概述，旨在提高对该病的认识和诊断率，降低其误诊率，改善患者的预后。

1 流行病学

IgG4-RAIP在世界各地均有发病，但目前流行病学资料主要来自日本，2002年其发病率为

0.82/10万，至2007年已升至2.2/10万。IgG4-RAIP在慢性胰腺炎中占2%-11%，好发于中老年男性，平均发病年龄为63.0岁 \pm 11.4岁^[4,5]，约90%的患者年龄为40岁以上^[2]，男女比例2.85:1.00^[6]。目前中国尚无大规模的流行病学研究，相关文献多为小样本资料或个案报道。吴庆军等^[7]收集的50例IgG4相关性疾病患者中存在胰腺受累者有14例(28%)，可见IgG4-RAIP在中国并非罕见。

2 发病机制

IgG4-RAIP确切的病因和发病机制尚未明确，但多因素参与其发生已被多数学者认可，主要包括：(1)免疫机制：在体液免疫方面，IgG4-RAIP的发生与I型和II型碳酸酐酶抗体、乳铁蛋白抗体、淀粉酶 α -2A抗体等自身抗体密切相关^[8-10]。在细胞免疫方面，IgG4-RAIP患者的胰腺及外周血中均可发现CD4⁺T淋巴细胞显著增加，从而释放白介素-2、4、5、6、10、13及干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- β 等多种细胞因子，进而促进细胞免疫及变态反应；(2)遗传因素：日本的研究发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)血清型DRB1*0405和DQB1*0401、HLA-I类基因C3-2-11近端的ABCF1是IgG4-RAIP的易感基因，其在后期研究还提出钾离子相关电压门控通道混合器亚家族成员3基因可能与IgG4-RAIP的发生相关。另有研究^[11]表明，门冬氨酸DQB1-57位点基因突变是本病复发的危险因素之一；(3)感染因素：有研究^[12]指出幽门螺杆菌通过分子模拟来参与IgG4-RAIP的发病，诱导胰腺腺泡细胞凋亡。但Jesnowski等^[13]在IgG4-RAIP患者胰腺组织和胰液中并未发现幽门螺杆菌，因此该菌感染是否是IgG4-RAIP的诱因，以及是否存在其他感染诱因有待更多研究来证实。

3 临床表现

IgG4-RAIP起病隐匿，首发症状多为无痛性梗阻性黄疸(胰头部肿大压迫胆总管或近段胆管及肝内胆管壁增厚/狭窄所致)，黄疸有时呈波动性。部分患者表现为轻中度上腹部、后背部疼痛或腹部不适，查体有上腹部轻压痛，还可有低热、乏力、体质量减轻、脂肪泻和新发的血糖增高等症状^[7,14-17]。IgG4-RAIP常伴有

□ 研究前沿

目前IgG4-RAIP的发病机制尚未阐明。因此，该病仍是一个较新的临床课题，其发病机制还需要大量的实验及临床探索。临床上该病有时与胰腺癌难以鉴别。该病应用激素治疗绝大多数有效，但初始用量及维持疗程缺乏国际共识，上述问题是今后研究的方向。

□ 相关报道

Shimosegawa等阐述了AIP的诊断标准国际共识,其中IgG4-RAIP的诊断包括影像学、血清学、胰腺外器官受累、组织病理学及诊断性激素治疗,对该病诊断的规范和统一具有指导意义。

硬化性胆管炎、类干燥综合征、硬化性涎腺炎、肺门淋巴结肿大、间质性肺炎、腹膜后淋巴结肿大、腹膜后纤维化及间质性肾炎等^[6,18],有文献报道^[7]92.2%-100.0%的IgG4-RAIP患者存在胰腺外病变。

4 影像学检查

4.1 超声、CT及MRI检查 IgG4-RAIP与其他慢性胰腺炎不同之处在于,影像学检查往往表现为胰腺弥漫性肿大,而不是萎缩,常伴有胰腺小叶结构的缺失,而在超声、CT及MRI均呈“腊肠样”改变,超声回声减弱^[19],增强CT及MRI表现为延迟强化^[20,21]。约36%的患者胰周脂肪间隙变小,呈低密度囊性边缘,类似包膜,称为“晕环征”^[22],其与胰周组织炎症有关。MRI征象为胰腺弥漫性肿大或局部肿块,伴有信号异常,一般T1WI信号略低, T2WI信号稍高^[20]。本病以胰头部的局部肿块为显著特征时,超声、CT及MRI平扫检查易误诊为肿瘤^[19,20]。此外,胰周淋巴结肿大比较常见,胆总管壁和胆囊壁增厚也常见,有时可见后腹膜纤维化改变^[23-26],而胰腺钙化、假性囊肿、胰管扩张及胰管结石的发生率极低^[14,27,28]。正电子发射计算机断层显像除能显示胰腺摄取增高外,尚能显示其他受累器官的形态和代谢改变,更重要的是有利于与胰腺癌相鉴别^[29]。

4.2 内镜检查 IgG4-RAIP在超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的特征性表现为胰腺弥漫性肿大或局部肿块,多呈低回声伴内部点状或线状强回声,边缘呈波浪状改变;胰管狭窄而不扩张^[30]。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和/或经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、内镜逆行胰管造影(endoscopic retrograde pancreatography, ERP)可显示IgG4-RAIP患者主胰管呈弥漫性不规则狭窄改变,而胰腺肿瘤常表现为胰管局限性狭窄及近段胰管重度扩张,但MRCP对胰管成像的准确性不及ERCP。来自国际多中心的相关研究^[31]提出通过ERCP诊断IgG4-RAIP的4个要点: (1)胰管狭窄长度超过1/3主胰管; (2)狭窄近端胰管无扩张,直径<5 mm; (3)胰管多发狭窄; (4)分支胰管自狭窄段发出。ERCP诊断IgG4-RAIP的敏感性及特异性分别为71%和83%。胰腺重度纤维化可导致胆总管胰腺段狭窄及近端扩张。

20%-79%的IgG4-RAIP患者可见近段胆管及肝内胆管呈不规则狭窄,类似于原发性硬化胆管炎, ERCP可以区分二者,前者狭窄范围广且狭窄近端胆管扩张明显,后者多为囊样、串珠样及枯枝样狭窄^[32-34]。此外, ERCP检查中可通过胆管内超声观察胆管壁结构,其典型表现为中心性胆管壁增厚、胆管内表面光滑及延伸至肝门部的胆管黏膜损伤^[35]。

5 实验室检查

除阻塞性黄疸及其所致的肝功能异常之外, IgG4-RAIP患者血清中IgG4、IgG及 γ -球蛋白增高,而抗碳酸酐酶II抗体、抗乳铁蛋白抗体、类风湿因子、抗核抗体及抗平滑肌抗体等亦可呈阳性。其中血清IgG4增高是目前诊断IgG4-RAIP最有价值的血清标志物^[36],目前公认的临界值为1.35 g/L,而其高于正常上限2倍可提高诊断的准确性^[37]。Ghazale等^[38]的研究显示血清IgG4>1.4 g/L,诊断IgG4-RAIP的敏感性和特异性为76%、53%;当IgG4>2.8 g/L时,敏感性和特异性则为93%、99%。另有研究^[39]认为,联合检测IgG4和IgG、IgG4/IgG比值较单独检测IgG4更能提高诊断IgG4-RAIP的敏感性,但特异性无明显增高。由于部分I型变态反应、胰腺癌和胆管癌患者亦可出现血清IgG4增高,因此应用血清IgG4诊断IgG4-RAIP时须结合多项临床资料排除其他疾病。此外,少数IgG4-RAIP患者血清糖类抗原19-9轻度增高^[24,40]。

6 组织病理学检查

IgG4-RAIP的组织病理学改变有^[3,25,41]: (1)胰腺导管周围大量淋巴细胞、浆细胞浸润,间质炎症改变,小叶间纤维化; (2)IgG4阳性浆细胞数>10个/高倍视野($\times 40$),其敏感性和特异性分别为76%、70%^[42]; (3)胰腺实质呈席纹状纤维化; (4)闭塞性静脉炎。亦有研究^[3,40]认为IgG4阳性浆细胞在产IgG浆细胞中所占比例在50%以上更具有诊断价值。IgG4-RAIP合并的胰腺外受累器官亦可有类似的病理学改变。免疫组织化学主要特征为弥漫性浸润的IgG4阳性浆细胞和CIM阳性或者CD8阳性淋巴细胞。

7 诊断和鉴别诊断

7.1 诊断标准 AIP曾有多种诊断标准,其中亚洲地区将影像学检查列于首位,而美国则强调

组织病理学的价值^[43]。经参考既往9种诊断标准, 2010年国际胰腺病协会制定了AIP诊断标准国际共识, 该共识以影像学表现作为诊断及鉴别诊断的主要依据, 将血清IgG4列为唯一的血清学检验指标, 并首次提出1型和2型AIP的独立诊断标准, 同时将糖皮质激素(以下简称激素)疗效外的其他诊断依据按强度分为两级, 其中1级更有利于AIP的诊断^[3]。

AIP的诊断依据: (1)胰腺影像(CT、MRI): 弥漫性增大伴延迟增强(1级), 节段/局限性增大伴延迟增强(2级); (2)胰管影像(ERCP、MRCP): 不伴远端扩张的长段或多发主胰管狭窄(1级), 不伴远端扩张的节段性/局限性主胰管狭窄(2级); (3)血清IgG4: 2倍正常上限以上(1级), 1-2倍正常上限(2级); (4)其他器官受累(包括临床或组织学); (5)胰腺组织学: 至少3条典型表现(1级), 任意2条典型表现(2级); (6)激素疗效: 胰腺/胰腺外病变的影像表现在2 wk内消退或好转。判断标准: 有1级影像学标准, 加任意1条非影像学标准即可确诊1型AIP; 若仅有2级影像学表现, 则需要2条上述1级非影像学标准, 或结合组织学/激素疗效才可确诊。由于胰腺活检操作难度大, 也可选择内镜下十二指肠壶腹部或降部活检辅助诊断。需要强调的是, 对于影像表现为2级标准的患者, 必须行EUS引导下细针穿刺吸取术(EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA)除外恶性肿瘤后, 方可进行激素试验性治疗。

7.2 两种类型AIP的区别 两型AIP的影像、内镜检查结果及对激素治疗的反应均非常相似, 但预后不一。因此, 准确区别两型AIP对患者意义重大^[44]。两型AIP的主要区别为: 1型AIP是淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, 好发于老年男性, 可累及胰腺及其他多个器官, 组织病理学检查以IgG4阳性浆细胞浸润为主要特点, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎常见, 血清IgG4明显增高, 以阻塞性黄疸为常见临床表现, 腹痛少见或不典型; 2型AIP是特发性导管中心性胰腺炎, 好发于中年女性, 组织病理学检查主要表现为胰管及腺泡中性粒细胞浸润, 很少有IgG4阳性浆细胞浸润, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎不常见, 不累及胰腺外组织, 以腹痛为常见临床表现, 阻塞性黄疸少见^[3,6,44]。CT、MRI检查两型AIP患者弥漫性胰腺肿大、胰周“晕环征”均常见, 但1型AIP患者的显著特点是胰周淋巴结

肿大常见, 而2型AIP患者的显著特点是可见胰尾“切割征”。1型AIP病情常反复发作, 而2型AIP病情相对较轻。

7.3 IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别诊断 临床上IgG4-AIP最常见且最严重的误诊是胰腺癌(胰头癌、导管癌), 二者在好发年龄、性别、酗酒、嗜烟、黄疸、伴有糖尿病等方面均无显著的统计学差异^[23,24,40]。IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别要点在于^[16,44]: (1)临床表现: 腹痛、恶病质在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; 胰腺外分泌功能不全表现在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌罕见; (2)血清学检查: IgG4-AIP患者血清IgG4明显增高, 胰腺癌患者仅轻微增高; IgG4-AIP患者血清19-9轻度增高, 而胰腺癌患者常明显增高; (3)CT检查: 胰腺弥漫性肿大、胰周“晕环征”、延迟强化在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌患者少见; IgG4-AIP患者无胰体、尾萎缩表现, 而胰腺癌患者常见; (4)ERCP、ERP检查: 主胰管闭塞、主胰管“截断征”在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; IgG4-AIP患者多数主胰管不规则狭窄>3 cm, 胰腺癌患者多数主胰管不规则狭窄<3 cm; IgG4-AIP患者多数主胰管上段扩张<0.5 cm, 胰腺癌患者多数主胰管上段扩张>0.5 cm。为准确鉴别IgG4-AIP和胰腺癌, 必须结合临床、影像、实验室及病理学检查结果进行综合分析和判断, 其中FNA对胰腺癌确诊率最高^[44], 但FNA所获得的标本量少, 难以做出IgG4-AIP的组织病理学诊断, 使用Trucut针穿刺则更加有利。

8 治疗及预后

IgG4-RAIP患者90%对激素治疗敏感, 通常在2 wk内临床症状、影像及血清学异常明显好转, 还可以改善胰腺外病变^[45], 被公认为本病的首选治疗方法。但目前激素治疗的初始用量及维持期限缺乏共识, 这有待未来更多的循证医学证据。临床上一般应用口服泼尼松30-40 mg/d或者0.6 mg/(kg·d), 起始用量治疗2-4 wk后, 应根据临床症状、实验室检查及影像学表现逐渐减量, 以每1-2 wk减少5 mg为宜, 再根据临床表现应用5 mg/d维持或停药^[3,46]。停药指征为: 临床症状消失, 胰腺CT显示胰腺形态、密度正常, 血清IgG4正常, 胰腺外病变消失。一项多中心大样本研究^[47]显示, 激素治疗可使99%的

□创新盘点

本文详尽阐述了IgG4-RAIP的临床表现、影像学表现、实验室及组织病理学特征、诊断标准的最新国际共识以及鉴别诊断等内容, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息。

□ 同行评价

本文就IgG4-RAIP的发病机制、临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗与预后进行了全面阐述,文章条理分明,可读性较好,对临床有一定的指导作用。

IgG4-RAIP患者获得临床缓解,但激素减量或停药后病情复发率达30%-50%。对于病情复作者,继续应用激素治疗对大多数患者仍然有效。对于激素依赖和激素治疗无效者,多推荐改用免疫调节剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、环孢素A、雷帕霉素、霉酚酸酯等),临床研究^[47,48]显示其可使患者病情再次获得缓解。对上述治疗均不耐受或无效者,有研究^[49,50]应用熊去氧胆酸及利妥昔单抗亦取得较好的临床效果。IgG4-RAIP诊断不明确或黄疸严重者可考虑内镜介入治疗。IgG4-RAIP患者尽可能避免外科手术,但激素治疗无效或难以排除胰胆恶性肿瘤时应考虑手术治疗^[3,51]。

本病总体预后尚可,远期并发症少见。胰管结石、癌变是最主要的远期并发症^[47],前者多见于病情复发患者,后者多见于高龄患者,有待于排除年龄因素造成的统计偏差。

9 结论

IgG4-RAIP是一种好发于中老年男性的自身免疫性疾病,以病变部位淋巴浆细胞浸润及纤维化为病理特征,并常有胰腺外病变,激素治疗有效,但病情常有复发。IgG4-RAIP临床表现无特异性,以梗阻性黄疸和胰腺肿大为主要特征,极易误诊为胰头癌而行胰头十二指肠切除术^[52],给患者带来精神和经济上的极大损害,本病的准确诊治应引起临床工作者的高度重视。IgG4-RAIP应结合影像学、血清学及病理学检查结果进行确诊,注意慎用激素诊断性治疗,以免延误病情。IgG4-RAIP与恶性病变难以鉴别时,应及时在EUS下或剖腹手术下取得病理学诊断并给予合理治疗。然而目前IgG4-RAIP的发病机制、鉴别诊断、治疗方案及长期预后等方面,仍有许多问题需要我们去思考和探索。

10 参考文献

- 1 Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698 [PMID: 13746542]
- 2 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283]
- 3 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K,

- Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- 4 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]
- 5 Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835-839 [PMID: 22466167 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99]
- 6 郭晓钟, 张永国. 自身免疫性胰腺炎的诊治进展. *医学与哲学* 2014; 35: 15-17
- 7 吴庆军, 陈华, 林玮, 王迁, 郑文洁, 李梦涛, 陈晓梅, 徐东, 沈敏, 费允云, 苏金梅, 王立, 张文, 张烜, 赵岩, 曾小峰, 张奉春. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床研究. *中华风湿病学杂志* 2008; 16: 798-802
- 8 Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, Navarro S, Mora J, Lopez-Hoyos M, Sabater L, Ferrandez A, Bautista D, Perez-Mateo M, Mery S, Sastre J. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-709 [PMID: 15831920]
- 9 Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, Kobayashi T. Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 732-737 [PMID: 19001184 DOI: 10.2337/db08-0493]
- 10 Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriesse S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 94: 831 [PMID: 22844291 DOI: 10.1155/2012/940831]
- 11 Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-1712 [PMID: 18583399 DOI: 10.1136/gut.2008.150979]
- 12 Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223]
- 13 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhner JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
- 14 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408 [PMID: 18600383 DOI: 10.1007/s00535-008-2205-6]

- 15 郑鹏, 崔云龙, 周洪渊, 陈璐, 周远达, 李强. 自身免疫性胰腺炎的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2015; 14: 659-662
- 16 李宜雄. 自身免疫性胰腺炎的诊断. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 531-535
- 17 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849-866 [PMID: 19745774 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b9ee1c]
- 18 黄颖秋. IgG4相关硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2554-2661
- 19 苏里亚, 高瑛, 徐光, 彭禹, 韩秀婕. 超声检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中华医学杂志 2012; 92: 2649-2651
- 20 曹文斌, 李真林, 黄子星. CT与MRI检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 764-768
- 21 于洪伟, 刘茜伟, 高宝祥, 杨敏星, 王武. IgG4相关性疾病累及腹部组织器官的影像学表现. 医学影像学杂志 2014; 24: 1749-1752
- 22 楼文晖. 自身免疫性胰腺炎诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2009; 29: 679-681
- 23 Culver EL, Bateman AC. IgG4-related disease: can non-classical histopathological features or the examination of clinically uninvolved tissues be helpful in the diagnosis? *J Clin Pathol* 2012; 65: 963-969 [PMID: 22685258 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200932]
- 24 Chari ST, Kloepfel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010; 10: 664-672 [PMID: 21242705 DOI: 10.1159/000318809]
- 25 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilios DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192 [PMID: 22596100 DOI: 10.1038/modpathol.2012.72]
- 26 Horgner M, Lamprecht HG, Bares R, Spira D, Schmalzing M, Claussen CD, Adam P. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W276-W282 [PMID: 22915418 DOI: 10.2214/AJR.11.8321]
- 27 Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120 [PMID: 12502933]
- 28 Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-137; discussion 137-139 [PMID: 12559194]
- 29 张建, 程超, 汪建华, 孙高峰, 左长京, 董爱生, 刘庆华, 崔彬, 孔令山. 自身免疫性胰腺炎的¹⁸F-FDG PET-CT全身影像分析. 医学影像学杂志 2012; 22: 1150-1153
- 30 吴晰, 杨爱明, 钱家鸣, 陆星华, 伍东升, 姚方. 自身免疫性胰腺炎的内镜超声表现. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 134-137
- 31 Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut* 2011; 60: 666-670 [PMID: 21131631 DOI: 10.1136/gut.2010.207951]
- 32 Cong GN, Qin MW, You H, Liu W, Xu K. [Imaging features of autoimmune pancreatitis]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 479-484 [PMID: 18795625]
- 33 Proctor RD, Rofo CJ, Bryant TJ, Hacking CN, Stedman B. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clin Radiol* 2013; 68: 422-432 [PMID: 23177083 DOI: 10.1016/j.crad.2012.08.016]
- 34 Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40: 809-814 [PMID: 21747310 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15]
- 35 Kubota K, Kato S, Uchiyama T, Watanabe S, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Shimamura T, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Nakajima A. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Dig Endosc* 2011; 23: 10-16 [PMID: 21198911 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01039.x]
- 36 Choi EK, Kim MH, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Hwang CY, Seo DW, Lee SS, Lee SK. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007; 35: 156-161 [PMID: 17632322]
- 37 Ngwa T, Law R, Hart P, Smyrk TC, Chari ST. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 557-560 [PMID: 25785724 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000297]
- 38 Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez-Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell

- MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646-1653 [PMID: 17555461]
- 39 Song TJ, Kim MH, Moon SH, Eum JB, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1655-1660 [PMID: 20010924 DOI: 10.1038/ajg.2009.689]
- 40 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551 [PMID: 22316447 DOI: 10.1056/NEJMra1104650]
- 41 方芳, 李燕明, 孙铭君, 胡松涛, 王征, 刘冬戈, 王辰. IgG4相关疾病的临床病理学特征. *中华病理学杂志* 2014; 43: 618-620
- 42 Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-1545 [PMID: 17122509]
- 43 吕红, 钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎不同诊断标准的探讨. *胃肠病学* 2009; 14: 4-7
- 44 黄勤, 邹晓平. IgG4相关的自身免疫性胰腺炎的诊断. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 301-302
- 45 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtay S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
- 46 丁辉, 钱家鸣, 吕红, 赖雅敏, 杨爱明. 自身免疫性胰腺炎激素治疗的疗效及预后研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 721-724
- 47 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]
- 48 Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 151-156 [PMID: 20736934 DOI: 10.1038/ajg.2010.314]
- 49 Tsubakio K, Kiriya K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 2002; 41: 1142-1146 [PMID: 12521203]
- 50 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607-1615 [PMID: 22936672 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886]
- 51 Psarras K, Baltatzis ME, Pavlidis ET, Lalountas MA, Pavlidis TE, Sakantamis AK. Autoimmune pancreatitis versus pancreatic cancer: a comprehensive review with emphasis on differential diagnosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 465-473 [PMID: 21947719 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60080-5]
- 52 张锐, 曾弘, 余先焕, 唐启彬, 王捷, 刘超. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特点. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2014; 3: 35-38

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》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.

结直肠癌干细胞的研究进展

彭珊, 胡国清

彭珊, 胡国清, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科 湖北省武汉市 430030

胡国清, 教授, 主要从事鼻咽癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤等肿瘤放射治疗及分子靶向治疗研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272491.

作者贡献分布: 本文由彭珊综述与论文写作; 胡国清修改并审校。

通讯作者: 胡国清, 教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科。
gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-05-20

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-10-08

Colorectal cancer stem cells

Shan Peng, Guo-Qing Hu

Shan Peng, Guo-Qing Hu, Department of Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272491.

Correspondence to: Guo-Qing Hu, Professor, Department of Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-05-20

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-10-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most

common malignant tumors of the digestive system, and its initiation, promotion and prognosis are closely related to cancer stem cells (CSCs). CSCs are defined as a minority population of cancer cells with self-renewal ability, multi-lineage differentiation potential and highly aggressive behaviors, which have been identified in many types of cancers including CRC as one of the key mediators driving cancer metastasis and progression. The presence of these CSCs can be attributed to the failure of cancer treatments as these cells are believed to exhibit therapy resistance. Here, we review the current understanding of colorectal CSCs, with an emphasis on candidate markers, biological properties, related signaling pathways, and clinical applications.

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

Key Words: Colorectal cancer; Colorectal cancer stem cells; Cancer stem cell markers; Biological properties; Signaling pathway; Tumor metastasis; Targeted therapy

Peng S, Hu GQ. Colorectal cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3953-3962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3953>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发生、发展及预后与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)有着密切联系。CSCs是肿瘤中极小一部分具有无限自我更新、多向分化潜能和高度恶性的

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 根据流行病学数据显示, 发达国家CRC致死率排名第三。目前全球CRC 5年生存率为66%, 但晚期患者的5年生存率仅为13%。

□同行评议者

高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科

研究前沿

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)研究的关键是如何通过特异性CSCs标志物从肿瘤组织或肿瘤细胞中分离出CSCs. 表达CSCs表面分子标记的细胞比例可能随肿瘤分期(因为在早期肿瘤中有非常明确的分层结构, 但是在晚期肿瘤中这种结构已被破坏)、治疗时间、治疗方式、微环境因素和个体因素的变化而变化.

肿瘤细胞亚群, 其已被证实存在于包括结肠癌在内的多种类型肿瘤中. CSCs赋予肿瘤转移、化学耐药和对微环境的持续适应能力. 本文基于近年来国内外发表的CRC干细胞相关论文, 就其表面标志物、生物学特性、信号通路及临床意义等方面进行综述.

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

关键词: 结直肠癌; 结直肠癌干细胞; 肿瘤干细胞表面标志物; 生物学特性; 信号通路; 肿瘤转移; 靶向治疗

核心提要: 本文基于近年来国内外发表的结直肠癌干细胞的相关论文, 就其表面标志物、生物学特性、信号通路及临床意义等方面进行综述.

彭珊, 胡国清. 结直肠癌干细胞的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3953-3962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3953>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 根据流行病学数据显示, 发达国家CRC致死率排名第三. 尽管CRC在发达国家的发病率正在逐年下降, 但是在中国在的发展中国家中, 其发病率呈逐年上升的趋势. 目前全球CRC 5年生存率为66%, 但晚期患者的5年生存率仅为13%^[1]. 自从20多年前发现基因修饰和腺癌的发生发展相关以来^[2], 基因组学和表观遗传学以及转基因小鼠模型等实验方法让我们更加深入地了解CRC的本质. 一方面, 肿瘤与肿瘤之间存在异质性, 使得肿瘤的标准化治疗向个体化治疗的方向转变^[3]; 另一方面, 肿瘤内存在异质性, 即一种结肠癌内含有不同基因突变的多个克隆子^[4]. 而肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的发现进一步证实了肿瘤内异质性, 因为他们最开始被认为是一类有明确表型和分子特征的细胞亚群. 越来越多的证据^[5]表明, CSCs是一类动态变化的细胞亚群, 同时受基因组学、表观遗传学及微环境因素的综合作用的影响. 最近研究^[6]发现肿瘤间异质性和肿瘤内异质性都对肿瘤患者的预后具有临床指导意义. CSCs是一类具有自我更新、无限增殖及分化潜能的细胞亚群, 这部分细胞虽然只占肿瘤的极少部分, 却是肿瘤发

生、发展的关键^[7]. 1997年, Bonnet等^[8]第一次通过CD34⁺CD38⁻标记分离出白血病干细胞, 并且发现CD34⁺CD38⁻白血病细胞能在小鼠体内诱发人急性髓性白血病. 研究者们后续在乳腺癌^[9]、脑胶质瘤^[10]、肺腺癌^[11]、前列腺癌^[12]、黑色素瘤^[13]、头颈部肿瘤^[14]、CRC^[15]等很多实体瘤中发现CSCs的存在. 基于近年来CRC干细胞的相关研究, 本文将集中阐述CRC干细胞的起源、表型、功能、相关信号通路及其临床意义等. 深入了解CSCs的生物学特性、研究发展相应的鉴别方法以及开发靶向CSCs的治疗手段, 将对肿瘤研究与临床治疗有着极其重要的指导意义.

1 正常肠道干细胞与肠道稳态

即使CRC干细胞不一定来源于正常的肠道干细胞(intestinal stem cells, ISCs), 两者之间仍有一些共通的基本信号通路^[16], 所以了解ISCs有助于了解CRC干细胞. ISCs是成体干细胞的一种, 具有不对称分裂、自我更新和多向分化潜能^[17]. ISCs主要存在于肠隐窝内, 其不断增殖、分化、迁移来补充肠道上皮细胞, 使其每5 d更新1次, 致使肠道上皮组织是成年哺乳动物自我更新最活跃的组织之一^[18]. ISCs根据其标记分子可分为+4细胞(广泛表达BMI1、HOPX、TERT和LRIG1)^[19]和憩室柱状细胞(高表达LGR5)^[20]两类. 有学者认为这是两种截然不同的细胞亚群^[21], 但是也有研究^[22,23]表明这两种亚群之间存在相互转换. 相比于小肠, 结肠在憩室结构和细胞组成上有许多不同, 结肠的憩室在黏膜表面不会突出形成绒毛, 而且憩室内没有Paneth细胞、+4细胞和BMI1⁺细胞, 结肠干细胞通常是LGR5⁺或EphB2^{high}^[24]. 此外, 在结肠憩室中还检测到慢循环干细胞, 其以上调的Notch信号通路、LRIG1⁺或作为DCLK⁺簇细胞亚群为特征^[25-27].

2 CRC的起源与CRC干细胞

1998年Lengauer等^[28]首先提出了CRC发生的分子生物学模型, 认为生长调节基因抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)、K-ras和p53按一定顺序发生突变可以引起相应的蛋白表达异常, 而这种异常表达的不断累积导致正常上皮-管状腺瘤-管状绒毛状腺瘤-重度不典型增生-肿瘤这一癌变过程, 即是这种基因的不稳定性导致了原癌基因的激活突变和抑癌基

因的失活突变, 最终引起肿瘤的发生. 然而, 有关肿瘤起始细胞(即最开始发生原癌基因激活或抑癌基因失活的细胞类型)的研究仍不明确, 传统观念认为肿瘤是由体细胞经过一系列的随机多基因突变而成, 突变后的细胞增殖能力加强, 凋亡基因沉默, 使每个肿瘤细胞都可以无限制地生长. 近年来研究显示, 肿瘤中, 绝大多数细胞失去了增殖和自我更新的能力而分化成为有明确肿瘤表型的成熟细胞, 仅有极少数的CSCs具有广泛增殖、自我更新和多向分化的潜能^[7], 故体细胞作为肿瘤起始细胞这一理论值得怀疑. LGR5⁺BMI1⁺CD133⁺的ISCs中 β -catenin通路的异常活化会导致腺瘤的发生, 由此可以推测ISCs可能是CRC的来源^[29].

3 CRC干细胞表面标志物与生物学特性

3.1 CRC干细胞表面标志物 CSCs研究的关键是如何从肿瘤组织或肿瘤细胞中分离出CSCs. 目前主要有3种方法进行分选: (1)采用体外多细胞成球实验: 无血清悬浮培养分离法; (2)Hoechst荧光染料法; (3)表面标志物分选法, 比较常用的分选手段有流式细胞仪分选和免疫磁珠分选. 迄今为止发现的可用于描述CRC干细胞的表面分子标记有CD133⁺^[30-32]、EphB2^{high}^[33]、EpCAM^{high}/CD44⁺/CD166⁺^[34,35]、ALDH⁺^[36]、LGR5⁺^[37,38]、CD44v6⁺^[39]和DCLK1激酶^[40]. 表达CSCs表面分子标记的细胞比例可能随肿瘤分期(因为在早期肿瘤中有非常明确的分层结构, 但是在晚期肿瘤中这种结构已被破坏)^[5]、治疗时间、治疗方式、微环境因素和个体因素的变化而变化. 因此, 在肿瘤的发生发展过程中, CSCs的数量和表型一直是动态变化的. O'Brien等^[41]和Ricci-Vitiani等^[15]认为CD133可作为独立的CRC干细胞表面标志物, 但Shmelkov等^[42]却认为CD133不能独立作为其表面标志物. 尽管研究^[43,44]显示CD133⁺CRC细胞亚群在体内和体外的移植实验中均具有较强的成瘤性, 但并不是所有的CD133⁺肿瘤细胞都是CSCs^[45]. 有研究^[46]显示, CRC干细胞分化后CD133的mRNA水平并没有下降. 因为在CRC细胞系中, CD133不仅表达于CSCs的表面, 而且也表达在已经分化的肿瘤细胞表面. 此外, CD133的mRNA水平和蛋白水平在分化后均没有下调, 但是他的糖基化作用改变了, CSCs表面表达高度糖基化的CD133而分

化完成的细胞表面的CD133糖基化作用下降了, 糖基化作用使得CD133的空间结构发生改变, 所以CSCs表面的CD133抗体还是无法识别已经分化的细胞表面的CD133, 所以CD133仍可作为CRC干细胞较为可靠的标记分子^[46]. 此外, ALDH1可作为CRC干细胞的另一个表面标志物^[47]. Goossens-Beumer等^[48]的研究也表明ALDH1、Survivin和EpCAM的联合表达是CRC患者的一个独立预后因子. Dalerba等^[34]还发现CD166可作为CRC干细胞的候选标志物. CD166是间充质干细胞的表面标志物, 在CRC上皮细胞中呈异质性分布. 实验中的所有CRC标本中均存在EpCAM^{high}CD44⁺CD166⁺细胞亚群, 且CD166在原始肿瘤、移植瘤和正常结肠上皮中的表达具有重复性、持续性. 最近, 干细胞转录调控因子BMI1也被发现对调节CRC干细胞的自我更新能力有重要作用, 对BMI1的抑制会导致肿瘤生长过程中干细胞的缺失和损伤^[49].

3.2 CRC干细胞的生物学特性 除了表型分子, 另外一种鉴定CSCs的方法是通过其生物学特性来分辨. 目前认为, 动物体内成瘤实验是检验CSCs自我更新和无限增殖能力的金标准^[50]. 干细胞有两种分裂方式, 即对称分裂和不对称分裂. 对称分裂产生两个与亲代完全相同的子代干细胞; 不对称分裂产生一个与亲代完全相同的子代干细胞和一个祖细胞, 祖细胞随后定向分化为终末细胞. CSCs具备上述干细胞特有的能力. 体外培养条件下, 单个肿瘤干细胞能分裂、增殖形成克隆性细胞球, 将其吹打成单细胞后, 仍能形成多个相同的克隆球. Dalerba等^[34]从CRC组织中分离出少量EpCAM^{high}CD44⁺细胞, 将其接种于NOD/SCID鼠体内形成移植瘤, 再从移植瘤内分离出CRC干细胞少量接种, 又可形成相同表型的移植瘤.

化疗抵抗是CRC药物治疗效果低下的主要原因. Colak等^[51]发现CRC干细胞发生选择性化疗抵抗与线粒体诱导效应降低有关, 通过使用BH3类似物ABT-737和WEHI-539可抑制抗凋亡蛋白Bcl-xL活性, 降低线粒体内膜去极化阈值, 提高化学治疗敏感性, 增强化学治疗效果. 此外, 研究^[52]还发现对于结肠癌伴肝转移的患者来说, 凋亡蛋白抑制剂BIRC6是结肠癌干细胞对奥沙利铂与顺铂抵抗的重要调节因子, 靶向BIRC6的治疗有助于消除结肠

□ 相关报道

本文表明结直肠癌干细胞和已分化的结直肠肿瘤细胞在辐射环境中存在一定的相互转换和动态平衡, 转化生长因子 β 1通过激活上皮-间质转化在这种动态平衡中扮演着重要的角色.

创新盘点

越来越多的证据表明, CSCs 是一类动态变化的细胞亚群, 同时受基因组学、表观遗传学及微环境因素的综合作用的影响。

癌干细胞。

诸多研究^[53,54]表明细胞的干性状态是动态变化的。干细胞的动态可理解为“可塑性”, 即细胞在不同功能状态间转换的能力, 比如静止/增殖, 药物敏感/药物抵抗, 对称分裂/不对称分裂, EMT/MET以及干细胞状态/非干细胞状态之间的转换等^[55]。在CRC、黑色素瘤、乳腺癌等实体瘤中均发现CSCs和已经分化的CSCs之间的相互转换^[5]。再者, CRC干细胞可能来源于祖细胞的去分化, 而这种去分化现象是核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路异常活化^[56]或肿瘤相关细胞产生的细胞因子所致Wnt信号通路异常活化^[57]的结果。CSCs相对于正常干细胞则具有更强的可塑性, 以致其具有更强的适应潜能; 正常干细胞通过组织再生维持稳态, 而CSCs则通过增加细胞数量以及自身调整为更具侵袭性的表型来产生应答。干预CSCs的可塑性可能会为传统和靶向抗肿瘤治疗提供新思路。

4 CRC干细胞的调控因素

4.1 调节CRC干细胞的相关信号通路 在正常干细胞中, 自我更新和分化的平衡由数个信号通路所调控, 一旦信号通路失控将形成肿瘤。在这些信号通路中, Wnt、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Notch和Hedgehog与多种肿瘤包括CRC的发生密切相关^[58]。

4.1.1 Wnt通路: Wnt信号通路在上皮干细胞自我更新的调控中具有重要作用, 他的基因组性激活很可能会抑制肠道上皮细胞的终分化, 并导致CSCs的出现。活化的Wnt信号通路与CSCs表型密切相关。CRC干细胞标志物CD44和Lgr5/Gpr49是TCF/LEF的靶基因。绝大多数(>90%)的CRC患者有腺瘤性结肠息肉病或者 β -catenin这两种突变中至少一种突变^[59]。研究发现, Wnt信号通路中功能正常的TCF4对结直肠干细胞正常功能的维持起到重要作用。实验观察证实, 存在TCF4缺陷的小鼠, 其隐窝干细胞发育不良, 相反, 若持续刺激Wnt信号通路, 会激发细胞持续增长, 最终导致癌变发生, 而抑制Wnt信号通路中基因过度表达的Dickko-pf-1或人工删除TCF4, 均可阻断肿瘤细胞的Wnt信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和更新进程^[60]。近期研究还表明, CSCs调节过

程中Wnt信号通路和Hippo信号通路之间还存在相互作用, 后者是器官大小控制和机械传导中的重要调节因子。Hippo信号通路的传感器YAP/TAZ是 β -catenin信号通路胞内段复合体的组成部分, 而且他们的核异位对细胞中Wnt/ β -catenin信号通路的活化是至关重要的^[61]。综上, 我们可以发现Wnt信号通路与CRC干细胞的调节密切相关。但是迄今为止, 仍没有针对这条通路的有效靶向治疗方法问世^[59]。APC作为一种抑癌基因, 只有APC蛋白下游的信号传感器可以作为药物干预的靶点^[59]。有研究^[62,63]已经证实, TRAF2和NCK相互作用蛋白激酶是Wnt信号通路最下游的调节因子, 靶向针对这种蛋白激酶的一些小分子抑制剂正在研发过程中^[59], 有望早日应用于临床实践中。

4.1.2 TGF- β /BMP通路: 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是TGF- β 超家族中的重要成员, TGF- β /BMP信号通路有调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡的功能, 他能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路。TGF- β 信号通路的失调是CRC进展的关键。许多CRC患者能逃避TGF- β 对肿瘤细胞的抑制作用, 抵抗TGF- β 诱导的细胞凋亡机制。此外, TGF- β 可以从抑癌角色转变为促进肿瘤生长的角色, 这种角色的转变是在有如p53^[64]、SMAD4^[65]等基因突变后出现的。有学者^[66]已经证实当结肠癌转移到肝脏时, 结肠癌干细胞向微环境中释放TGF- β , 后者促进肿瘤干细胞周围的巨噬细胞、白细胞、成纤维细胞和内皮细胞释放白介素(interleukin, IL)-11, 进而引起肿瘤干细胞一系列的改变, 最终使肿瘤细胞能够在异质器官中存活。最近研究^[67]还发现, 在结肠腺癌中, 转录因子GATA6是Wnt和BMP信号通路的一个重要调节因子。他能够通过 β -catenin/TCF4竞争性结合BMP4位点的调节区域而抑制BMP信号通路, 从而抑制BMP的表达进而促进CSCs扩增和自我更新。

4.1.3 Notch通路: Notch信号通路是干细胞信号网络中的重要通路, 在细胞发育、分化、增殖和凋亡方面等具有重要的调节作用^[68]。Notch配体转导信号至CSL-NICD-Mastermind复合体, 通过激活HES1、HES5、HEY1和HEY2基因的转录活性来维持干细胞的功能状态。有研究^[69]表明, 在结肠肿瘤细胞系HCT-116中, Notch-1的激活表达会促进Jagged-1、

Smad-3、Slug和CD44等EMT及干细胞样表型的表达. 相比于普通的结肠肿瘤细胞, CSCs内有高达10-30倍信号强度的Notch信号通路^[70]. 研究^[71,72]还发现, Notch通过抑制细胞周期激酶抑制剂p27和转录因子ATOH1, 在CSCs自我更新和抵抗凋亡过程中扮演十分重要的角色. 在CRC异种移植瘤实验中, 抑制Delta样配体活性会降低HES1的水平、CSCs的数量及肿瘤的生长^[73,74]. CSCs内会持续表达高水平的HES1、Notch-1和Jagged-1^[72], 使用shRNAs技术阻断Notch信号通路不仅会降低HES1的水平, 同时会促使细胞分化. 在另一项研究中, 研究者使用小鼠模型证明HES1会抑制细胞分化以及生长抑制因子p27/CDK1B的表达^[73]. 研究^[75]还发现Delta样配体4可激活Notch通路, 导致干细胞标志物MUSASHI(MSI-1)表达增加, 而使用Notch2/3抗体可降低MSI-1水平, 增加Notch通路抑制因子NUMB的表达, 进而抑制肿瘤的转移. 综上, Notch信号通路与CSCs的形成和状态维持都密切相关, 他的异常激活会导致CRC的转移与肿瘤形成.

4.2 上皮间质转化对CRC干细胞干性的影响 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是指上皮细胞通过特异的生物学机制致上皮表型消失而转化为具有间质表型的细胞的生物学过程^[76]. 研究^[77]表明, EMT是上皮细胞源性恶性肿瘤细胞获得较强侵袭及迁移能力等恶性行为的重要生物学过程. 肿瘤上皮细胞发生EMT后, 细胞也伴随着CSCs特异性表型的表达^[78], 这意味着EMT的发展过程与CSCs具有重要联系. Leng等^[79]通过结肠癌细胞DLD-1的成球实验表明, 无血清悬浮培养结肠癌细胞DLD-1所形成的细胞球, 发生了EMT, 并具有CSCs的特征, 其转移相关性, 如侵袭与迁移能力, 与EMT有着密切的联系. 再者, TGF- β 在EMT过程中发挥着重要的作用, 研究^[80]表明其可诱导EMT的发生. 预先用TGF- β 1处理的结肠腺癌Mc38-luc细胞注射到小鼠脾脏, 发现TGF- β 1介导的EMT能够诱导结肠肿瘤的形成并使肿瘤细胞出现CSCs的表型分子如CD44和SOX2, 而且TGF- β 1的封闭抗体P17会使上述两者标记分子表达量下降^[81]. 而另一方面, 鉴于高迁移率蛋白A1(high mobility group, HMGA1)是CRC细胞转移分子机制中关键的转录因子, Belton等^[82]在转基

因小鼠中利用HMGA1可诱导CRC CSCs表达Twist1蛋白, 从而抑制E-cadherin的表达, 促进肿瘤发生EMT, 从而导致肿瘤转移的发生, 而HMGA-1的敲除可阻断肿瘤细胞的锚定并发生非依赖性生长, 进而抑制体内肿瘤发生肝转移. Bak等^[83]还发现IL-32 δ 作为一种常见的炎症细胞因子, 可通过结合STAT3并抑制其核转位而抑制结肠癌中CSCs因子的表达和EMT转化, 从而导致HT29结肠癌细胞的侵袭、转移能力下降. 近期还有研究^[84]表明, 钙感受体不仅可以抑制结肠癌发生EMT, 还能够抑制其干细胞特性的获得. EMT对肿瘤发生过程中的影响与胚胎发育过程中的影响相类似, 会促进癌细胞的扩散转移, 提高癌细胞的自我更新能力, 因此提高了癌细胞的干性, 从而促进肿瘤宏观转移的形成.

4.3 CRC干细胞和miRNAs 近年来研究发现, miRNAs也在CRC干细胞的增殖、分化等方面发挥调节作用. Fang等^[85]的研究显示, miR-449b可通过下调CCND1和E2F3的表达水平抑制结肠癌干细胞SW1116的增殖. 体外实验中还发现, miR-93能够抑制人结肠癌干细胞的增殖和克隆形成^[86], 临床研究^[87]也显示人结肠癌组织中miR-93的水平相比正常结肠组织明显下调, 而且miR-93的低水平表达与结肠癌患者的不良预后密切相关. 还有miR-451也参与了CRC干细胞的自我更新、肿瘤形成及化疗抵抗的过程^[88]. 总之, 部分miRNAs参与了CRC干细胞的调控机制, 很可能是CSCs调控网络中的一员, 其具体功能的作用及上下游关系还有待进一步的研究证实.

4.4 CRC干细胞所处的微环境 肿瘤干细胞的生存需要特定的肿瘤微环境, 目前认为大多数CSCs都存在于壁龛中, 这和普通的干细胞相类似, 是被特意化的肿瘤微环境, 可以保护CSCs不被分化, 是其保持干性的基础空间. 肿瘤干细胞与其壁龛环境关系密切, 肿瘤不仅可以适应肿瘤微环境的变化, 还可以影响肿瘤的微环境. 近年来有关肿瘤干细胞和肿瘤微环境的相互作用已成为研究热点. 在CRC中, 有研究发现, Wnt信号通路被高度激活的肿瘤细胞在组织结构分布上常常靠近肿瘤相关的成纤维细胞, 深入研究^[89]表明, 这种成纤维细胞可以分泌肝细胞生长因子激活肿瘤细胞的Wnt信号通路, 调节肿瘤干细胞的干性. Schwitala等^[56]发

应用要点

在没有Smad4突变和PI3K活化同时发生的结直肠癌中, 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)4可促进结直肠癌干细胞发生终末分化、凋亡并使其放疗敏感性增加, 这样使得BMP4可能作为针对晚期结直肠癌中CSCs的一个新的治疗靶点.

■名词解释

肿瘤干细胞(CSCs): 是肿瘤中极小一部分具有无限自我更新、多向分化潜能和高度恶性的肿瘤细胞亚群, 其已被证实存在于包括结肠癌在内的多种类型肿瘤中。

现在在炎性肿瘤微环境中, 核因子NF- κ B通过活化的Wnt信号通路诱导非干细胞去分化, 从而使组织获得肿瘤发生的能力, 消除特定的肠上皮细胞RelA/p65(NF- κ B亚单位)可阻断肠腺窝干细胞的扩增, 表明体内炎症环境对CRC干细胞的产生具有重要作用。此外, 憩室中正常干细胞和突变干细胞之间的竞争也受炎症环境的影响: p53突变的干细胞在正常微环境中 and 野生型细胞无明显差别, 但是在炎症肠道中却占有明显优势^[88]。Fatrai等^[90]的研究也表明, 由已经分化的肿瘤细胞和未分化的干细胞样肿瘤细胞旁分泌的干细胞因子, 有助于维持肿瘤细胞的干性特征, 尤其是在乏氧的情况下。还有研究表明结肠癌干细胞和已分化的结肠肿瘤细胞在辐射环境中存在一定的相互转换和动态平衡, TGF- β 1通过激活EMT在这种动态平衡中扮演着重要的角色。

5 CRC干细胞与疾病预防、治疗的相关性

干细胞模型的发现, 可能对肿瘤的预防和治疗产生重要意义。可能的预防和治疗措施有: (1)早期识别正常的组织干细胞和CSCs, 并对CSCs进行干预: 由于CSCs可能来源于正常组织干细胞, 因此早期准确识别并清除CSCs可能成为一种预防肿瘤发生的手段; (2)针对CSCs内部异常活化的信号通路进行干预, 如Wnt途径、TGF- β /BMP途径、Notch途径等, 均可以促进细胞分化, 减少细胞增殖; (3)消除微环境对干细胞的不良影响, 在肉眼可见的肿瘤出现之前, 肿瘤周围的基质细胞已经发生遗传和表观遗传改变, 平衡微环境中各种细胞和生长因子、炎症因子水平, 可降低正常干细胞向CSCs转化的概率^[91]; (4)增强CSCs对化疗药物的敏感性, 如Todaro等^[92]发现, CD133⁺结肠癌细胞对化疗药物5-Fu或奥沙利铂的抵抗性比CD133⁻结肠癌细胞更强, 但是在加入IL-4抗体后, CD133⁺结肠癌细胞对化疗药物的敏感性增加, 药物可显著抑制肿瘤生长。研究^[93]还发现, 在没有Smad4突变和PI3K活化同时发生的CRC中, BMP4可促进CRC干细胞发生终末分化、凋亡并使其放疗敏感性增加, 这样使得BMP4可能作为针对晚期CRC中CSCs的一个治疗靶点。近期有文献发现, 硫链丝菌素可以选择性诱导人HCT-15和HT-29结肠癌细胞以及发生了EMT和放疗抵抗的子代细胞系中结

肠癌干细胞亚群的凋亡, 硫链丝菌素和奥沙利铂的联合应用比各自单药应用更有利于消除CD44⁺HCT-15和CD44⁺HT-29, 而肿瘤转录因子FoxM1是硫链丝菌素在结肠癌细胞系中的主要靶点^[94]。

6 结论

CRC干细胞在CRC的发生发展的各个阶段均发挥了重要作用。目前对CRC干细胞的标志物、生物学特性及信号通路的研究取得了较大进步, 但对于其与microRNAs、EMT及微环境等的相互作用机制还不甚明了。我们对CRC干细胞细胞水平和分子水平更加深入的研究, 为CRC的诊断和治疗提供了新思路, 将来CRC的治疗不仅可以关注CSCs本身, 还可部分转向CSCs微环境, 利用CSCs理论为人类早日治愈肿瘤提出新的思路。

7 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- 2 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i]
- 3 De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP. Cancer heterogeneity--a multifaceted view. *EMBO Rep* 2013; 14: 686-695 [PMID: 23846313 DOI: 10.1038/embor.2013.92]
- 4 Wersto RP, Liblit RL, Deitch D, Koss LG. Variability in DNA measurements in multiple tumor samples of human colonic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 106-115 [PMID: 1985705 DOI: 10.1002/1097-0142(199101)67:1<106::AID-CNCR2820670120>3.0.CO;2-I]
- 5 Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275-291 [PMID: 24607403 DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006]
- 6 Fearon ER, Carethers JM. Molecular subtyping of colorectal cancer: time to explore both intertumoral and intratumoral heterogeneity to evaluate patient outcome. *Gastroenterology* 2015; 148: 10-13 [PMID: 25451650 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.024]
- 7 Kopper L, Hajdú M. Tumor stem cells. *Pathol Oncol Res* 2004; 10: 69-73 [PMID: 15188021 DOI: 10.1007/BF02893458]
- 8 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737 [PMID: 9212098 DOI: 10.1038/nm0797-730]
- 9 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-3988 [PMID: 12629218 DOI: 10.1073/pnas.0530291100]
- 10 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour

- initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]
- 11 Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121: 823-835 [PMID: 15960971 DOI: 10.1016/j.cell.2005.03.032]
 - 12 Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Li H, Bhatia B, Tang S, Reilly JG, Chandra D, Zhou J, Claypool K, Coghlan L, Tang DG. Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. *Oncogene* 2006; 25: 1696-1708 [PMID: 16449977 DOI: 10.1038/sj.onc.1209327]
 - 13 Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005; 65: 9328-9337 [PMID: 16230395 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1343]
 - 14 Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 973-978 [PMID: 17210912 DOI: 10.1073/pnas.0610117104]
 - 15 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
 - 16 Beck B, Blanpain C. Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 727-738 [PMID: 24060864 DOI: 10.1038/nrc3597]
 - 17 Liu J, Walker NM, Cook MT, Ootani A, Clarke LL. Functional Cfr in crypt epithelium of organotypic enteroid cultures from murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C1492-C1503 [PMID: 22403785 DOI: 10.1152/ajpcell.00392.2011]
 - 18 Quyn AJ, Appleton PL, Carey FA, Steele RJ, Barker N, Clevers H, Ridgway RA, Sansom OJ, Näthke IS. Spindle orientation bias in gut epithelial stem cell compartments is lost in precancerous tissue. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 175-181 [PMID: 20144789 DOI: 10.1016/j.stem.2009.12.007]
 - 19 Potten CS, Hume WJ, Reid P, Cairns J. The segregation of DNA in epithelial stem cells. *Cell* 1978; 15: 899-906 [PMID: 728994 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90274-x]
 - 20 Hirsch D, Barker N, McNeil N, Hu Y, Camps J, McKinnon K, Clevers H, Ried T, Gaiser T. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 849-858 [PMID: 24282287 DOI: 10.1093/carcin/bgt377]
 - 21 Yan KS, Chia LA, Li X, Ootani A, Su J, Lee JY, Su N, Luo Y, Heilshorn SC, Amieva MR, Sangiorgi E, Capecchi MR, Kuo CJ. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 466-471 [PMID: 22190486 DOI: 10.1073/pnas.1118857109]
 - 22 Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science* 2011; 334: 1420-1424 [PMID: 22075725 DOI: 10.1126/science.1213214]
 - 23 Tian H, Biehs B, Warming S, Leong KG, Rangell L, Klein OD, de Sauvage FJ. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature* 2011; 478: 255-259 [PMID: 21927002 DOI: 10.1038/nature10408]
 - 24 Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-1007 [PMID: 17934449 DOI: 10.1038/nature06196]
 - 25 Hirata A, Utikal J, Yamashita S, Aoki H, Watanabe A, Yamamoto T, Okano H, Bardeesy N, Kunisada T, Ushijima T, Hara A, Jaenisch R, Hochedlinger K, Yamada Y. Dose-dependent roles for canonical Wnt signalling in de novo crypt formation and cell cycle properties of the colonic epithelium. *Development* 2013; 140: 66-75 [PMID: 23222438 DOI: 10.1242/dev.084103]
 - 26 Powell AE, Wang Y, Li Y, Poulin EJ, Means AL, Washington MK, Higginbotham JN, Juchheim A, Prasad N, Levy SE, Guo Y, Shyr Y, Aronow BJ, Haigis KM, Franklin JL, Coffey RJ. The pan-ErbB negative regulator Lrig1 is an intestinal stem cell marker that functions as a tumor suppressor. *Cell* 2012; 149: 146-158 [PMID: 22464327 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.042]
 - 27 Westphalen CB, Asfaha S, Hayakawa Y, Takemoto Y, Lukin DJ, Nuber AH, Brandtner A, Setlik W, Remotti H, Muley A, Chen X, May R, Houchen CW, Fox JG, Gershon MD, Quante M, Wang TC. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells. *J Clin Invest* 2014; 124: 1283-1295 [PMID: 24487592 DOI: 10.1172/jci73434]
 - 28 Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396: 643-649 [PMID: 9872311 DOI: 10.1038/25292]
 - 29 Zhu L, Gibson P, Currle DS, Tong Y, Richardson RJ, Bayazitov IT, Poppleton H, Zakharenko S, Ellison DW, Gilbertson RJ. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation. *Nature* 2009; 457: 603-607 [PMID: 19092805 DOI: 10.1038/nature07589]
 - 30 Horst D, Kriegl L, Engel J, Kirchner T, Jung A. CD133 expression is an independent prognostic marker for low survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1285-1289 [PMID: 18781171 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604664]
 - 31 Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, Mori M. CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2927-2933 [PMID: 18663533 DOI: 10.1245/s10434-008-0074-0]
 - 32 Dieter SM, Ball CR, Hoffmann CM, Nowrouzi A, Herbst F, Zavidij O, Abel U, Arens A, Weichert W, Brand K, Koch M, Weitz J, Schmidt M, von Kalle C, Glimm H. Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 357-365 [PMID: 21982235 DOI: 10.1016/j.stem.2011.08.010]
 - 33 Jung P, Sato T, Merlos-Suárez A, Barriga FM, Iglesias M, Rossell D, Auer H, Gallardo M, Blasco MA, Sancho E, Clevers H, Batlle E. Isolation and

□ 同行评价
本文对结肠肿瘤干细胞的研究进展进行了综述, 内容详细, 表述合理清楚。

- in vitro expansion of human colonic stem cells. *Nat Med* 2011; 17: 1225-1227 [PMID: 21892181 DOI: 10.1038/nm.2470]
- 34 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10158-10163 [PMID: 17548814 DOI: 10.1073/pnas.0703478104]
 - 35 Vermeulen L, Todaro M, de Sousa Mello F, Sprick MR, Kemper K, Perez Alea M, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13427-13432 [PMID: 18765800 DOI: 10.1073/pnas.0805706105]
 - 36 Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, Jacquemier J, Viens P, Kleer CG, Liu S, Schott A, Hayes D, Birnbaum D, Wicha MS, Dontu G. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 555-567 [PMID: 18371393 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.014]
 - 37 Glinka A, Dolde C, Kirsch N, Huang YL, Kazanskaya O, Ingelfinger D, Boutros M, Cruciat CM, Niehrs C. LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signalling. *EMBO Rep* 2011; 12: 1055-1061 [PMID: 21909076 DOI: 10.1038/embor.2011.175]
 - 38 Kemper K, Prasetyanti PR, De Lau W, Rodermond H, Clevers H, Medema JP. Monoclonal antibodies against Lgr5 identify human colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 2378-2386 [PMID: 22969042 DOI: 10.1002/stem.1233]
 - 39 Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, Benfante A, Iovino F, Biffoni M, Apuzzo T, Sperduti I, Volpe S, Cocorullo G, Gulotta G, Dieli F, De Maria R, Stassi G. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 342-356 [PMID: 24607406 DOI: 10.1016/j.stem.2014.01.009]
 - 40 O'Connell MR, Sarkar S, Luthra GK, Okugawa Y, Toiyama Y, Gajjar AH, Qiu S, Goel A, Singh P. Epigenetic changes and alternate promoter usage by human colon cancers for expressing DCLK1-isoforms: Clinical Implications. *Sci Rep* 2015; 5: 14983 [PMID: 26447334 DOI: 10.1038/srep14983]
 - 41 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110 [PMID: 17122772 DOI: 10.1038/nature05372]
 - 42 Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120 [PMID: 18497886 DOI: 10.1172/JCI34401]
 - 43 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]
 - 44 Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Kuwano H, Mori M. Biological and genetic characteristics of tumor-initiating cells in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 638-648 [PMID: 17932721 DOI: 10.1245/s10434-007-9605-3]
 - 45 Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, Morita R, Takahashi A, Asanuma H, Nakatsugawa M, Nishizawa S, Tamura Y, Tsuruma T, Terui T, Kondo T, Ishitani K, Hasegawa T, Hirata K, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am J Pathol* 2011; 178: 1805-1813 [PMID: 21435460 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.004]
 - 46 Kemper K, Sprick MR, de Bree M, Scopelliti A, Vermeulen L, Hoek M, Zeilstra J, Pals ST, Mehmet H, Stassi G, Medema JP. The AC133 epitope, but not the CD133 protein, is lost upon cancer stem cell differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 719-729 [PMID: 20068153 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-1820]
 - 47 Dylla SJ, Beviglia L, Park IK, Chartier C, Raval J, Ngan L, Pickell K, Aguilar J, Lazetic S, Smith-Berdan S, Clarke MF, Hoey T, Lewicki J, Gurney AL. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy. *PLoS One* 2008; 3: e2428 [PMID: 18560594 DOI: 10.1371/journal.pone.0002428]
 - 48 Goossens-Beumer IJ, Zeestraten EC, Benard A, Christen T, Reimers MS, Keijzer R, Sier CF, Liefers GJ, Morreau H, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2935-2944 [PMID: 24786601 DOI: 10.1038/bjc.2014.226]
 - 49 Kreso A, van Galen P, Pedley NM, Lima-Fernandes E, Frelin C, Davis T, Cao L, Baiazitov R, Du W, Sydorenko N, Moon YC, Gibson L, Wang Y, Leung C, Iscove NN, Arrowsmith CH, Szentgyorgyi E, Gallinger S, Dick JE, O'Brien CA. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer. *Nat Med* 2014; 20: 29-36 [PMID: 24292392 DOI: 10.1038/nm.3418]
 - 50 Fennema E, Rivron N, Rouwkema J, van Blitterswijk C, de Boer J. Spheroid culture as a tool for creating 3D complex tissues. *Trends Biotechnol* 2013; 31: 108-115 [PMID: 23336996 DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.12.003]
 - 51 Colak S, Zimmerlin CD, Fessler E, Hogdal L, Prasetyanti PR, Grandela CM, Letai A, Medema JP. Decreased mitochondrial priming determines chemoresistance of colon cancer stem cells. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1170-1177 [PMID: 24682005 DOI: 10.1038/cdd.2014.37]
 - 52 Van Houdt WJ, Emmink BL, Pham TV, Piersma SR, Verheem A, Vries RG, Fratantoni SA, Pronk A, Clevers H, Borel Rinkes IH, Jimenez CR, Kranenburg O. Comparative proteomics of colon cancer stem cells and differentiated tumor cells identifies BIRC6 as a potential therapeutic target. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: 855-858 [PMID: 21435460 DOI: 10.1016/j.jmb.2011.01.004]

- 21788403 DOI: 10.1074/mcp.M111.011353-1]
- 53 Huang S. Reprogramming cell fates: reconciling rarity with robustness. *Bioessays* 2009; 31: 546-560 [PMID: 19319911 DOI: 10.1002/bies.200800189]
 - 54 MacArthur BD. Collective dynamics of stem cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3653-3654 [PMID: 24591612 DOI: 10.1073/pnas.1401030111]
 - 55 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
 - 56 Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, Nebelsiek T, Göktuna SI, Ziegler PK, Canli O, Heijmans J, Huels DJ, Moreaux G, Rupec RA, Gerhard M, Schmid R, Barker N, Clevers H, Lang R, Neumann J, Kirchner T, Taketo MM, van den Brink GR, Sansom OJ, Arkan MC, Greten FR. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell* 2013; 152: 25-38 [PMID: 23273993 DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.012]
 - 57 Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Dou Y, Owens S, Zgodzinski W, Majewski M, Wallner G, Fang J, Huang E, Zou W. IL-22(+)CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity* 2014; 40: 772-784 [PMID: 24816405 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.010]
 - 58 Vaipopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 363-371 [PMID: 22232074 DOI: 10.1002/stem.1031]
 - 59 Sawa M, Masuda M, Yamada T. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 419-429 [PMID: 26439805 DOI: 10.1517/14728222.2016.1098619]
 - 60 van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250 [PMID: 12408868 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01014-0]
 - 61 Azzolin L, Panciera T, Soligo S, Enzo E, Biciato S, Dupont S, Bresolin S, Frasson C, Basso G, Guzzardo V, Fassina A, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ incorporation in the β -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response. *Cell* 2014; 158: 157-170 [PMID: 24976009 DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.013]
 - 62 Mahmoudi T, Li VS, Ng SS, Taouatas N, Vries RG, Mohammed S, Heck AJ, Clevers H. The kinase TNIK is an essential activator of Wnt target genes. *EMBO J* 2009; 28: 3329-3340 [PMID: 19816403 DOI: 10.1038/emboj.2009.285]
 - 63 Shitashige M, Satow R, Jigami T, Aoki K, Honda K, Shibata T, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Traf2- and Nck-interacting kinase is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth. *Cancer Res* 2010; 70: 5024-5033 [PMID: 20530691 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-0306]
 - 64 Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M, Dupont S, Wong C, Hann B, Solari A, Bobisse S, Rondina MB, Guzzardo V, Parenti AR, Rosato A, Biciato S, Balmain A, Piccolo S. A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGF β -induced metastasis. *Cell* 2009; 137: 87-98 [PMID: 19345189 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.039]
 - 65 Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, Cho YJ, Datta A, Gorden DL, Datta PK. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 969-80.e1-e3 [PMID: 19909744 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.004]
 - 66 Calon A, Tauriello DV, Batlle E. TGF- β in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 15-22 [PMID: 24412104 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.008]
 - 67 Whissell G, Montagni E, Martinelli P, Hernandez-Momblona X, Sevillano M, Jung P, Cortina C, Calon A, Abuli A, Castells A, Castellvi-Bel S, Nacht AS, Sancho E, Stephan-Otto Attolini C, Vicent GP, Real FX, Batlle E. The transcription factor GATA6 enables self-renewal of colon adenoma stem cells by repressing BMP gene expression. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 695-707 [PMID: 24952462 DOI: 10.1038/ncb2992]
 - 68 Previs RA, Coleman RL, Harris AL, Sood AK. Molecular pathways: translational and therapeutic implications of the Notch signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 955-961 [PMID: 25388163 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0809]
 - 69 Fender AW, Nutter JM, Fitzgerald TL, Bertrand FE, Sigounas G. Notch-1 promotes stemness and epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer. *J Cell Biochem* 2015; 116: 2517-2527 [PMID: 25914224 DOI: 10.1002/jcb.25196]
 - 70 Vinson KE, George DC, Fender AW, Bertrand FE, Sigounas G. The Notch pathway in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016; 138: 1835-1842 [PMID: 26264352 DOI: 10.1002/ijc.29800]
 - 71 Roy S, Majumdar AP. Signaling in colon cancer stem cells. *J Mol Signal* 2012; 7: 11 [PMID: 22866952 DOI: 10.1186/1750-2187-7-11]
 - 72 Sikandar SS, Pate KT, Anderson S, Dizon D, Edwards RA, Waterman ML, Lipkin SM. NOTCH signaling is required for formation and self-renewal of tumor-initiating cells and for repression of secretory cell differentiation in colon cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 1469-1478 [PMID: 20145124 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-2557]
 - 73 Karamboulas C, Ailles L. Developmental signaling pathways in cancer stem cells of solid tumors. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2481-2495 [PMID: 23196196 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.008]
 - 74 Hoey T, Yen WC, Axelrod F, Basi J, Donigian L, Dylla S, Fitch-Bruhns M, Lazetic S, Park IK, Sato A, Satyal S, Wang X, Clarke MF, Lewicki J, Gurney A. DLL4 blockade inhibits tumor growth and reduces tumor-initiating cell frequency. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 168-177 [PMID: 19664991 DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.019]
 - 75 Pastò A, Serafin V, Pilotto G, Lago C, Bellio C, Trusolino L, Bertotti A, Hoey T, Plateroti M, Esposito G, Pinazza M, Agostini M, Nitti D, Amadori A, Indraccolo S. NOTCH3 signaling regulates MUSASHI-1 expression in metastatic colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 2106-2118 [PMID: 24525742 DOI: 10.1158/0008-5472.

- can-13-2022]
- 76 Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 396-403 [PMID: 22554795 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.04.001]
- 77 Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134 [PMID: 20490631 DOI: 10.1007/s10911-010-9178-9]
- 78 Schramm HM. Should EMT of Cancer Cells Be Understood as Epithelial-Myeloid Transition? *J Cancer* 2014; 5: 125-132 [PMID: 24494030 DOI: 10.7150/jca.8242]
- 79 Leng Z, Tao K, Xia Q, Tan J, Yue Z, Chen J, Xi H, Li J, Zheng H. Krüppel-like factor 4 acts as an oncogene in colon cancer stem cell-enriched spheroid cells. *PLoS One* 2013; 8: e56082 [PMID: 23418515 DOI: 10.1371/journal.pone.0056082]
- 80 Mayer B, Johnson JP, Leidl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW, Birchmeier W, Funke I. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53: 1690-1695 [PMID: 8453643]
- 81 Zubeldia IG, Bleau AM, Redrado M, Serrano D, Agliano A, Gil-Puig C, Vidal-Vanaclocha F, Lecanda J, Calvo A. Epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes leading to liver metastasis are abrogated by the novel TGFβ1-targeting peptides P17 and P144. *Exp Cell Res* 2013; 319: 12-22 [PMID: 23153552 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.11.004]
- 82 Belton A, Gabrovsky A, Bae YK, Reeves R, Iacobuzio-Donahue C, Huso DL, Resar LM. HMGA1 induces intestinal polyposis in transgenic mice and drives tumor progression and stem cell properties in colon cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e30034 [PMID: 22276142 DOI: 10.1371/journal.pone.0030034]
- 83 Bak Y, Kwon T, Bak IS, Hong J, Yu DY, Yoon DY. IL-32θ inhibits stemness and epithelial-mesenchymal transition of cancer stem cells via the STAT3 pathway in colon cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 7307-7317 [PMID: 26824417 DOI: 10.18632/oncotarget.7007]
- 84 Aggarwal A, Prinz-Wohlgenannt M, Gröschel C, Tennakoon S, Meshcheryakova A, Chang W, Brown EM, Mechtcheriakova D, Kállay E. The calcium-sensing receptor suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell-like phenotype in the colon. *Mol Cancer* 2015; 14: 61 [PMID: 25879211 DOI: 10.1186/s12943-015-0330-4]
- 85 Fang Y, Gu X, Li Z, Xiang J, Chen Z. miR-449b inhibits the proliferation of SW1116 colon cancer stem cells through downregulation of CCND1 and E2F3 expression. *Oncol Rep* 2013; 30: 399-406 [PMID: 23674142 DOI: 10.3892/or.2013.2465]
- 86 Yu XF, Zou J, Bao ZJ, Dong J. miR-93 suppresses proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4711-4717 [PMID: 22180714 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4711]
- 87 Xiao ZG, Deng ZS, Zhang YD, Zhang Y, Huang ZC. Clinical significance of microRNA-93 downregulation in human colon cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 296-301 [PMID: 23354160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c077a]
- 88 Vermeulen L, Morrissey E, van der Heijden M, Nicholson AM, Sottoriva A, Buczacchi S, Kemp R, Tavaré S, Winton DJ. Defining stem cell dynamics in models of intestinal tumor initiation. *Science* 2013; 342: 995-998 [PMID: 24264992 DOI: 10.1126/science.1243148]
- 89 Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]
- 90 Fatrai S, van Schelven SJ, Ubink I, Govaert KM, Raats D, Koster J, Verheem A, Borel Rinkes IH, Kranenburg O. Maintenance of Clonogenic KIT(+) Human Colon Tumor Cells Requires Secretion of Stem Cell Factor by Differentiated Tumor Cells. *Gastroenterology* 2015; 149: 692-704 [PMID: 25962936 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.003]
- 91 Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res* 2006; 66: 4553-4557 [PMID: 16651403 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-3986]
- 92 Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 389-402 [PMID: 18371377 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.001]
- 93 Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci-Vitiani L, Gulotta G, Dieli F, de Maria R, Stassi G. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 297-309 [PMID: 20951698 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.005]
- 94 Ju SY, Huang CY, Huang WC, Su Y. Identification of thiostrepton as a novel therapeutic agent that targets human colon cancer stem cells. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1801 [PMID: 26136074 DOI: 10.1038/cddis.2015.155]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用

侯斐, 刘瑞霞, 阴赅宏

侯斐, 刘瑞霞, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科 北京市 100050

阴赅宏, 首都医科大学附属北京妇产医院内科 北京市 100026

阴赅宏, 教授, 主任医师, 研究员, 主要从事肝纤维化及急性胰腺炎发病机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300334.

作者贡献分布: 本文综述由侯斐完成; 刘瑞霞修改; 阴赅宏审校。

通讯作者: 阴赅宏, 教授, 主任医师, 100026, 北京市朝阳区姚家园路251号, 首都医科大学附属北京妇产医院内科。
modscn@126.com
电话: 010-63138748

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases

Fei Hou, Rui-Xia Liu, Cheng-Hong Yin

Fei Hou, Rui-Xia Liu, Department of Infection, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Cheng-Hong Yin, Department of Internal Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300334.

Correspondence to: Cheng-Hong Yin, Professor, Chief

Physician, Department of Internal Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, 251 Yaojiayuan Road, Beijing 100026, China. modscn@126.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Ubiquitination of proteins is a post-translational modification that involves targeting and degrading misfolded or unwanted proteins by the proteasome. Arkadia, a RING-type E3 ubiquitin ligase also known as *RNF111*, confers the substrate specificity for ubiquitination and has a pivotal role in catalyzing the degradation of key signaling molecules. Recent research reveals that Arkadia plays a pivotal role in the transforming growth factor- β 1 signaling pathway by catalyzing the degradation of key signaling molecules. In this review, we highlight the recent progress in understanding the characteristics, function and the role of Arkadia in the development of human diseases.

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

Key Words: Ubiquitination; E3 ubiquitin ligase; Arkadia; TGF- β /Smad signaling

Hou F, Liu RX, Yin CH. Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3963-3969
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3963.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3963>

■背景资料

目前的研究报道, Arkadia可以特异性泛素化降解细胞内蛋白, 可调控细胞凋亡、转录调控、细胞周期、DNA损伤修复以及免疫应答等多种细胞活动。

□同行评议者

魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

■ 研发前沿

Arkadia在纤维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等多种疾病发病过程中都发挥着重要的作用,或许可以作为疾病治疗的新靶点。

摘要

蛋白泛素化是一种重要的转录后修饰过程,可与蛋白酶体一起识别并降解未折叠蛋白及多余蛋白。E3泛素连接酶Arkadia由*RNF-111*基因所编码,决定了靶蛋白底物的特异性,是泛素化过程中起决定作用的关键酶。近年来研究发现,Arkadia可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子 β 信号通路的作用。本文回顾了Arkadia的最新研究进展,对其基本特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用综述如下。

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

关键词: 泛素化; E3泛素连接酶; Arkadia; TGF- β 信号通路

核心提要: E3泛素连接酶Arkadia在泛素化降解过程发挥着重要的作用。Arkadia可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子 β 信号通路的作用,在多种疾病的发生发展过程中都发挥着重要的作用。

侯斐, 刘瑞霞, 阴赅宏. E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3963-3969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3963.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3963>

0 引言

泛素化降解是真核细胞内蛋白质降解的主要途径,可调控细胞凋亡、转录调控、细胞周期^[1]、DNA损伤修复^[2]以及免疫应答等多种细胞活动^[3-6],该途径具有依赖ATP、高效、高度选择性的特点。其中,E3泛素连接酶Arkadia是泛素化降解过程的关键酶。目前已知的研究报道,Arkadia可以特异性泛素化降解细胞内蛋白,在纤维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等多种疾病发病过程中都发挥着重要的作用。本文就Arkadia研究进展综述如下。

1 泛素化概述

泛素最早是在1975年被发现的,它是一种分子量仅为8.5 kDa的小分子调节蛋白,由76个氨基酸组成。其广泛表达于哺乳动物细胞内,同时在细菌、酵母及高等植物体内也广泛表达,在酵母和人类之间仅有3个氨基酸的差异,因而

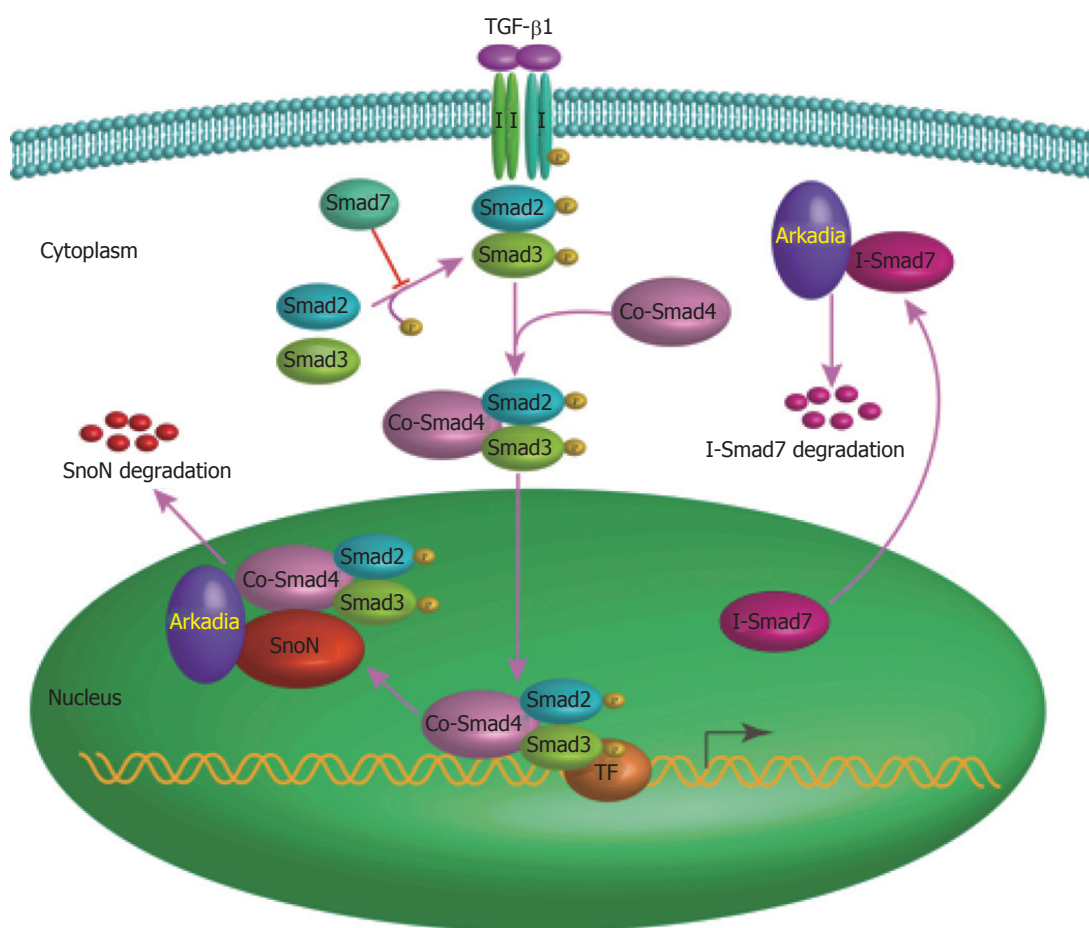
具有高度的保守性。泛素可以单体形式存在,也可与靶蛋白形成复合物^[7,8]。

直到1982年,Ciechanover等对泛素化进行了更为具体的描述。泛素化是指泛素分子在一系列酶作用下,对靶蛋白进行特异性修饰的3步酶学反应过程^[9-13]。首先,E1泛素激活酶通过水解ATP获得能量,激活泛素分子,进而实现泛素分子与E1泛素激活酶的共价结合;然后在E2泛素结合酶的协助下,泛素分子由E1泛素激活酶传递给E2结合酶;E3泛素连接酶再将与E2泛素结合酶共价结合的泛素分子传递给靶蛋白^[14,15],靶蛋白经过多次泛素化过程,被多个泛素分子标记,形成多聚泛素链^[16];最终,被多聚泛素链所标记的靶蛋白被26S蛋白酶体降解为小分子的多肽片段,同时释放游离的可重新利用的泛素分子^[17-19]。在体内,泛素化为一动态过程,与其他转录后修饰过程一样,可影响细胞内的多个信号传导过程。泛素化与去泛素化能否保持一定的平衡对于维持机体正常的生理状态具有非常重大的意义^[20-22]。

2 E3泛素连接酶Arkadia的结构特征

E3泛素连接酶决定了靶蛋白底物的特异性,是泛素化过程中起决定作用的关键酶^[23]。目前,已知的E3泛素连接酶有600多种^[24],根据其结构和功能的不同,可以分为4类:HECT结构域E3酶、RING结构域E3酶、N末端规则E3酶、及环指相关E3酶^[25-27]。Arkadia是一种环形E3泛素连接酶^[28],广泛表达于成年哺乳动物组织中,如包括睾丸、脾脏、胰腺、肺脏、肾脏、肝脏及心脏等^[29]。2001年Niederländer等^[30]及其同事首先对Arkadia进行了报道,他们的研究发现Arkadia可增强Nodal信号通路,诱导Node分子形成,这在胚胎早期发生过程中发挥着非常重要的作用。

Arkadia是由994个氨基酸开放阅读框架构成的蛋白,编码基因为*RNF111*;它具有泛素结合酶的RING结构域及靶蛋白识别结构^[31],其N-末端时多个核定位信号,C-末端即具有特征性结构-RING finger结构域^[32,33]。RING-finger结构域是指70个氨基酸中的8个氨基酸(半胱氨酸和组氨酸)通过与锌离子螯合作用形成C3H2C3(RING-H2)或C3H1C4(RING-HC)构型。其氨基酸序列为:Cys-X2-Cys-Xn(9-39)-Cys-X1~3-His-X2~3-Cys-X2-Cys-Xn(4-48)-Cys-X2-



创新盘点
本文系统阐释了Arkadia的基本特征、生物学功能及其在维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等发病过程中的作用。

图 1 Arkadia在TGF-β/Smad信号通路中的作用. TGF-β1: 转化生长因子β1.

Cys(C2HC4)(X可以是任何氨基酸残基,但在特定的位置还有特定的氨基酸残基), Cys和His分别代表锌结合残基半胱氨酸和组氨酸,并且每一环指结构域连有两个锌离子^[34,35].

3 Arkadia在信号通路中的作用

3.1 Arkadia在TGF-β/Smad信号通路中的作用 Arkadia是一种细胞内蛋白,可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路的作用. 与其他E3泛素连接酶所不同的是, Arkadia与Smad1、Smad2、Smad4、Smad5、Smad8分子不存在相互作用,仅与Smad6、Smad7具有较强的相互作用;而Smad6分子主要在BMP信号通路发挥重要作用. Smad7分子是TGF-β信号通路中的抑制性分子,可以与TGF-β超家族的I型受体相结合,抑制Smad2、Smad3的活化,从而抑制TGF-β、activin、nodal信号通路的激活. 因此, Arkadia增强TGF-β信号通路的转录活性主要是通过泛

素化降解Smad7分子而实现的. 除Smad7分子以外, Arkadia还可以通过降解P-Smad2/3分子发挥增强Nodal信号通路的作用^[36].

另外, Arkadia还可以降解c-Ski/SnoN, 去除非活化状态的R-Smad复合体,使得活化状态的R-Smad复合体与靶基因相结合,进而促进TGF-β信号通路下游靶基因的转录. 例如,在胚胎细胞中, Arkadia的表达缺失虽可募集P-Smad2/3分子,但却不能启动TGF-β信号通路下游基因的转录^[37].

因此, Arkadia参与调节TGF-β/Smad信号通路,主要是通过泛素化降解TGF-β通路的抑制因子,如Smad7、C-ski及SnoN,来放大TGF-β信号^[38-40](图1).

3.2 Arkadia在骨形态发生蛋白-7/Smads信号通路中的作用 BMPs是TGF-β超家族的成员之一,在细胞增殖及成骨细胞分化的过程中都发挥着非常重要的作用^[41-43]. 其中, Smads蛋白是骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)/Smads信号通路下游重要的调节因

应用要点

Arkadia在人类多种疾病的发生发展过程中都发挥着举足轻重的作用, 预示着Arkadia或许可以作为疾病治疗的新靶点。

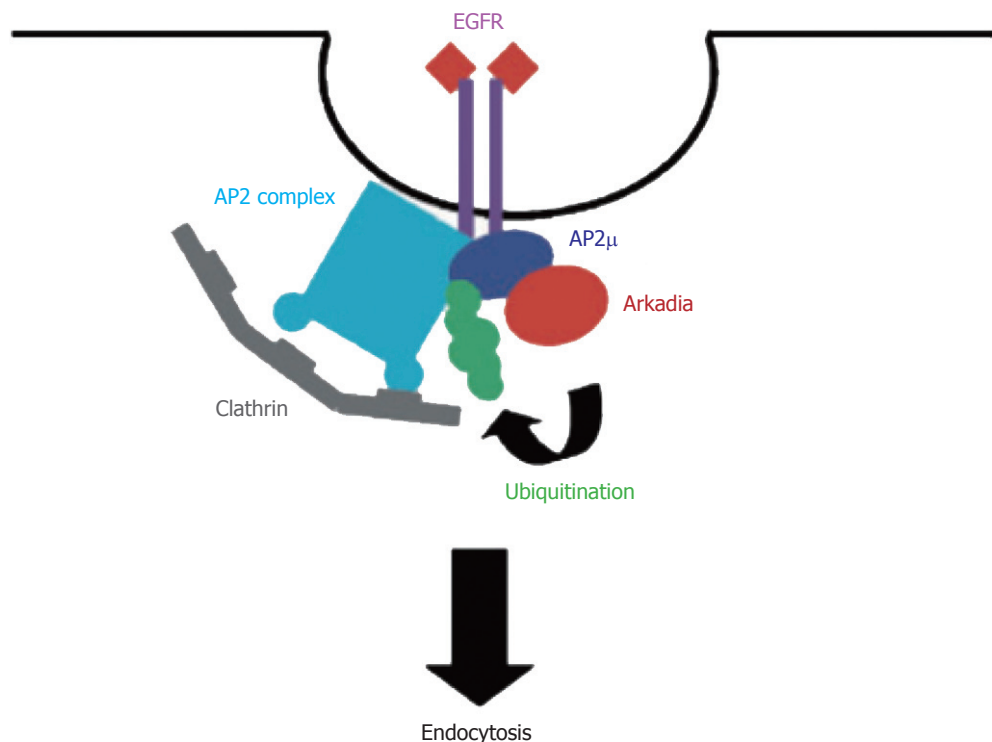


图 2 Arkadia在EGF信号通路的作用. EGF: 表皮生长因子; EGFR: 内皮生长因子受体

子. 首先, BMP-7蛋白与丝氨酸/苏氨酸激酶 I 型和 II 型受体结合形成多聚复合物, 而后结合 Smads 蛋白(如 Smad1/5/8)发挥信号传导作用^[44-47]. Smad6 及 Smad7 是 BMP-7/Smads 信号通路中重要的抑制分子, 构成一个重要的负反馈的环路; 其中 Smad7 既是 BMP-7/Smads 信号通路的抑制分子, 又是 TGF- β 信号通路的抑制分子. 但 Smad6 对于 TGF- β 信号通路的抑制作用相对较弱, 却可以有效地阻断 BMP-7/Smads 信号通路. Tsubakihara 等^[48]的研究揭示了在 BMP 诱导成骨细胞分化过程中, Arkadia 的缺失会导致成骨细胞分化明显减少. 他们的研究表明 Arkadia 主要通过降解 Smad6 来发挥正向调控 BMP-7/Smads 信号通路的作用.

3.3 Arkadia 在 EGF 信号通路中的作用 Arkadia 不仅仅可以调控 TGF- β 信号通路, 在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号通路中也发挥着重要的作用^[49]. Mizutani 等^[50]研究发现, Arkadia 可以与 AP2 复合体 u2 亚基的 C-末端相结合, 促进 u2 亚基的泛素化, 进而可以调节内皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的介导的内吞作用. 因此, Arkadia 可以通过调节 EGFR 的内吞作用来发挥调控 EGF 信号通路的作用(图2).

4 Arkadia 在疾病发生发展中的作用

4.1 Arkadia 与纤维化 Arkadia 能有效地增强 TGF- β /Smads 信号通路, 故 Arkadia 在与 TGF- β 信号通路相关疾病的发生发展过程中发挥着重要的作用. TGF- β 是纤维化发生过程中的关键因子, 因此, Arkadia 可能会参与纤维化发生发展的过程. Liu 等^[51,52]的研究指出, 人的正常肾小管上皮细胞在 TGF- β 刺激之后, Arkadia 的 mRNA 表达水平明显升高, 而且用小干扰 RNA 干扰掉 Arkadia 之后, 肾脏 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达水平出现明显的降低, 因此 Arkadia 在肾小管上皮细胞间质转化过程中有着非常重要的作用; 他们的另一项研究发现: 在肾小管间质纤维化的大鼠模型中, Smad7 的 mRNA 水平升高, 但蛋白水平却降低, 他们认为 Arkadia 可以通过降解 Smad7 促进肾小管上皮细胞向间质细胞转化; Gai 等^[53]的研究也进一步证实了 Arkadia 可以促进间质上皮转化这一观点.

4.2 Arkadia 与肿瘤

4.2.1 Arkadia 与消化系统肿瘤: Arkadia 在消化系统肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用. Sharma 等^[54]研究发现 Arkadia 在鼠的结肠上皮细胞中表达量较高, 且在 Arkadia 缺失的

小鼠患结直肠癌的风险远远大于野生型小鼠;因此Arkadia作为一种肿瘤抑制因子可以有效的抑制结直肠癌的发生发展.同时,他们认为Arkadia这一抑制结直肠癌发生发展的作用主要是通过募集SnoN分子抑制TGF- β 信号通路而实现的.此外,在20种人类肿瘤细胞中也检测到Arkadia的泛素化表达^[55],因此认为Arkadia或许参与弥漫性胃癌的发展过程.

4.2.2 Arkadia与肺部肿瘤:体外研究^[56]发现,Arkadia在肺肿瘤细胞NCI-H460中稳定表达,且可明显地抑制该细胞的生长;但在体外实验中,Arkadia却不能抑制小鼠肺部肿瘤的发展.另有研究报道Arkadia可以加速乳腺癌及肺癌鼠的肿瘤转移,其主要机制是因为Arkadia可以降解c-Ski,从而发挥促进间质上皮转移的作用^[40].Briones-Orta等^[57]利用3种不同的肿瘤细胞进行了研究,研究发现Arkadia被干扰之后,肿瘤细胞在肺内的定植明显受到抑制,他们得出这样的结论:Arkadia虽不能调控肿瘤的生长,但在肿瘤细胞的定植及早期转移过程中却有着举足轻重的作用.

4.3 Arkadia与气管重塑哮喘是一种气道慢性炎症性疾病,反复发作的炎症反应致使气管重塑,主要表现为上皮纤维化形成、肌细胞增生、上皮损伤、杯状细胞化生、水肿及新生血管增加.TGF- β 作为一种致纤维化因子,而Arkadia作为TGF- β 信号通路的调控因子,在气管重塑过程中发挥着重要的作用.Li等^[58]发现Arkadia通过降低Smad7、SnoN/Ski蛋白表达可以显著增强TGF- β 信号通路,进而促进气管重塑.他们的研究结果预示着Arkadia或许可以作为气管重塑治疗的新的切入点,但是具体的机制还有待于更深入的研究.

5 结论

Arkadia具有增强TGF- β 信号通路转录活性,继而放大TGF- β 信号通路的作用;还可以通过降解Smad6分子起到增强BMPs/Smad信号通路的作用,同时也可以发挥调控EGF信号通路的作用.此外,Arkadia在人类多种疾病的发生发展过程中都发挥着举足轻重的作用.以上结果预示着Arkadia或许可以作为疾病治疗的新靶点,但是其在疾病发生发展中的具体作用还有待于进一步的深入研究.

6 参考文献

- Zheng N, Wang Z, Wei W. Ubiquitination-mediated degradation of cell cycle-related proteins by F-box proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 73: 99-110 [PMID: 26860958 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.02.005]
- Poulsen SL, Hansen RK, Wagner SA, van Cuijk L, van Belle GJ, Streicher W, Wikström M, Choudhary C, Houtsmuller AB, Martijn JA, Bekker-Jensen S, Mailand N. RNF111/Arkadia is a SUMO-targeted ubiquitin ligase that facilitates the DNA damage response. *J Cell Biol* 2013; 201: 797-807 [PMID: 23751493 DOI: 10.1083/jcb.201212075]
- Eldridge AG, O'Brien T. Therapeutic strategies within the ubiquitin proteasome system. *Cell Death Differ* 2010; 17: 4-13 [PMID: 19557013 DOI: 10.1038/cdd.2009.82]
- Husnjak K, Dikic I. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 291-322 [PMID: 22482907 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051810-094654]
- Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-1819 [PMID: 16738015 DOI: 10.1681/ASN.2006010083]
- Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med* 2014; 20: 1242-1253 [PMID: 25375928 DOI: 10.1038/nm.3739]
- Pickart CM, Eddins MJ. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 55-72 [PMID: 15571809 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.09.019]
- Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 937-953 [PMID: 19754430 DOI: 10.1042/BST0370937]
- Hu H, Sun SC. Ubiquitin signaling in immune responses. *Cell Res* 2016; 26: 457-483 [PMID: 27012466 DOI: 10.1038/cr.2016.40]
- Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 503-533 [PMID: 11395416 DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.503]
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system for protein degradation. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 761-807 [PMID: 1323239 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.003553]
- Varshavsky A. The ubiquitin system, an immense realm. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 167-176 [PMID: 22663079 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051910-094049]
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-479 [PMID: 9759494 DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.425]
- Deshai RJ, Joazeiro CA. RING domain E3 ubiquitin ligases. *Annu Rev Biochem* 2009; 78: 399-434 [PMID: 19489725 DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.101807.093809]
- Berndsen CE, Wolberger C. New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21: 301-307 [PMID: 24699078 DOI:

□名词解释

HECT: E6AP羧基末端的同源物, E6AP可以间接和肿瘤抑制因子p53结合,导致p53蛋白的泛素化;
RING-finger结构域: 是一种N-末端规则酶E3 α , 这类酶通常与N-末端具有某些碱性氨基酸残基(如精氨酸、赖氨酸)或与N-末端具有大量的疏水氨基酸残基(如苯丙氨酸、亮氨酸)的蛋白质结合.

□ 同行评价

本文对环状泛素连接酶Arkadia的结构功能及其在疾病发展中的作用进行了研究, 这将有助于研发能辅助治疗相关疾病的药物, 尤其是对辅助治疗恶性肿瘤有重要意义。

- 10.1038/nsmb.2780]
- 16 Komander D, Rape M. The ubiquitin code. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 203-229 [PMID: 22524316 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060310-170328]
- 17 Grice GL, Nathan JA. The recognition of ubiquitinated proteins by the proteasome. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 3497-3506 [PMID: 27137187 DOI: 10.1007/s00018-016-2255-5]
- 18 Peth A, Uchiki T, Goldberg AL. ATP-dependent steps in the binding of ubiquitin conjugates to the 26S proteasome that commit to degradation. *Mol Cell* 2010; 40: 671-681 [PMID: 21095592 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.11.002]
- 19 Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998; 17: 7151-7160 [PMID: 9857172 DOI: 10.1093/emboj/17.24.7151]
- 20 Suresh B, Lee J, Kim KS, Ramakrishna S. The Importance of Ubiquitination and Deubiquitination in Cellular Reprogramming. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 1-14 [PMID: 26880980 DOI: 10.1155/2016/6705927]
- 21 Sun SC. Deubiquitylation and regulation of the immune response. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 501-511 [PMID: 18535581 DOI: 10.1038/nri2337]
- 22 Heride C, Urbé S, Clague MJ. Ubiquitin code assembly and disassembly. *Curr Biol* 2014; 24: R215-R220 [PMID: 24650902 DOI: 10.1016/j.cub.2014.02.002]
- 23 Goru SK, Pandey A, Gaikwad AB. E3 ubiquitin ligases as novel targets for inflammatory diseases. *Pharmacol Res* 2016; 106: 1-9 [PMID: 26875639 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.006]
- 24 Li W, Bengtson MH, Ulbrich A, Matsuda A, Reddy VA, Orth A, Chanda SK, Batalov S, Joazeiro CA. Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling. *PLoS One* 2008; 3: e1487 [PMID: 18213395 DOI: 10.1371/journal.pone.0001487]
- 25 Metzger MB, Hristova VA, Weissman AM. HECT and RING finger families of E3 ubiquitin ligases at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 531-537 [PMID: 22389392 DOI: 10.1242/jcs.091777]
- 26 Ardley HC, Robinson PA. E3 ubiquitin ligases. *Essays Biochem* 2005; 41: 15-30 [PMID: 16250895 DOI: 10.1042/EB0410015]
- 27 Nakayama KI, Nakayama K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 369-381 [PMID: 16633365 DOI: 10.1038/nrc1881]
- 28 Erker Y, Neyret-Kahn H, Seeler JS, Dejean A, Atfi A, Levy L. Arkadia, a novel SUMO-targeted ubiquitin ligase involved in PML degradation. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2163-2177 [PMID: 23530056 DOI: 10.1128/MCB.01019-12]
- 29 Koinuma D, Shinozaki M, Komuro A, Goto K, Saitoh M, Hanyu A, Ebina M, Nukiwa T, Miyazawa K, Imamura T, Miyazono K. Arkadia amplifies TGF-beta superfamily signalling through degradation of Smad7. *EMBO J* 2003; 22: 6458-6470 [PMID: 14657019 DOI: 10.1093/emboj/cdg632]
- 30 Niederländer C, Walsh JJ, Episkopou V, Jones CM. Arkadia enhances nodal-related signalling to induce mesendoderm. *Nature* 2001; 410: 830-834 [PMID: 11298453 DOI: 10.1038/35071103]
- 31 Metzger MB, Pruneda JN, Klevit RE, Weissman AM. RING-type E3 ligases: master manipulators of E2 ubiquitin-conjugating enzymes and ubiquitination. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 47-60 [PMID: 23747565 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.026]
- 32 Budhidarmo R, Nakatani Y, Day CL. RINGs hold the key to ubiquitin transfer. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 58-65 [PMID: 22154517 DOI: 10.1016/j.tibs.2011.11.001]
- 33 Wright JD, Mace PD, Day CL. Secondary ubiquitin-RING docking enhances Arkadia and Ark2C E3 ligase activity. *Nat Struct Mol Biol* 2016; 23: 45-52 [PMID: 26656854 DOI: 10.1038/nsmb.3142]
- 34 Chasapis CT, Loutsidou AK, Orkoulas MG, Spyroulias GA. Zinc Binding Properties of Engineered RING Finger Domain of Arkadia E3 Ubiquitin Ligase. *Bioinorg Chem Appl* 2010; pii: 323152 [PMID: 20689703 DOI: 10.1155/2010/323152]
- 35 Capili AD, Edghill EL, Wu K, Borden KL. Structure of the C-terminal RING finger from a RING-IBR-RING/TRIAD motif reveals a novel zinc-binding domain distinct from a RING. *J Mol Biol* 2004; 340: 1117-1129 [PMID: 15236971 DOI: 10.1016/j.jmb.2004.05.035]
- 36 Episkopou V, Arkell R, Timmons PM, Walsh JJ, Andrew RL, Swan D. Induction of the mammalian node requires Arkadia function in the extraembryonic lineages. *Nature* 2001; 410: 825-830 [PMID: 11298452 DOI: 10.1038/35071095]
- 37 Mavrakis KJ, Andrew RL, Lee KL, Petropoulou C, Dixon JE, Navaratnam N, Norris DP, Episkopou V. Arkadia enhances Nodal/TGF-beta signaling by coupling phospho-Smad2/3 activity and turnover. *PLoS Biol* 2007; 5: e67 [PMID: 17341133 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050067]
- 38 Nagano Y, Mavrakis KJ, Lee KL, Fujii T, Koinuma D, Sase H, Yuki K, Isogaya K, Saitoh M, Imamura T, Episkopou V, Miyazono K, Miyazawa K. Arkadia induces degradation of SnoN and c-Ski to enhance transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 2007; 282: 20492-20501 [PMID: 17510063 DOI: 10.1074/jbc.M701294200]
- 39 Levy L, Howell M, Das D, Harkin S, Episkopou V, Hill CS. Arkadia activates Smad3/Smad4-dependent transcription by triggering signal-induced SnoN degradation. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 6068-6083 [PMID: 17591695 DOI: 10.1128/MCB.00664-07]
- 40 Le Scolan E, Zhu Q, Wang L, Bandyopadhyay A, Javelaud D, Mauviel A, Sun L, Luo K. Transforming growth factor-beta suppresses the ability of Ski to inhibit tumor metastasis by inducing its degradation. *Cancer Res* 2008; 68: 3277-3285 [PMID: 18451154 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6793]
- 41 Wozney JM. The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. *Mol Reprod Dev* 1992; 32: 160-167 [PMID: 1637554 DOI: 10.1002/mrd.1080320212]
- 42 Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899 [PMID: 5319761 DOI: 10.1126/science.150.3698.893]
- 43 Weiskirchen R, Meurer SK. BMP-7 counteracting TGF-beta1 activities in organ fibrosis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2013; 18: 1407-1434 [PMID: 23747565 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.026]

- 23747893 DOI: 10.2741/4189]
- 44 Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochem* 2010; 147: 35-51 [PMID: 19762341 DOI: 10.1093/jb/mvp148]
 - 45 Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic protein receptors: functional roles of Smad proteins. *Bone* 1999; 25: 91-93 [PMID: 10423029 DOI: 10.1016/S8756-3282(99)00113-1]
 - 46 Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal* 2004; 16: 291-299 [PMID: 14687659 DOI: 10.1016/j.cellsig.2003.08.011]
 - 47 Yamashita H, Miyazono K. [Bone morphogenetic protein (BMP) receptors and signal transduction]. *Nihon Rinsho* 1999; 57: 220-226 [PMID: 10036966]
 - 48 Tsubakihara Y, Hikita A, Yamamoto S, Matsushita S, Matsushita N, Oshima Y, Miyazawa K, Imamura T. Arkadia enhances BMP signalling through ubiquitylation and degradation of Smad6. *J Biochem* 2015; 158: 61-71 [PMID: 25762727 DOI: 10.1093/jb/mvv024]
 - 49 Miyazono K, Koinuma D. Arkadia--beyond the TGF- β pathway. *J Biochem* 2011; 149: 1-3 [PMID: 21109559 DOI: 10.1093/jb/mvq133]
 - 50 Mizutani A, Saitoh M, Imamura T, Miyazawa K, Miyazono K. Arkadia complexes with clathrin adaptor AP2 and regulates EGF signalling. *J Biochem* 2010; 148: 733-741 [PMID: 20965945 DOI: 10.1093/jb/mvq127]
 - 51 Liu FY, Li XZ, Peng YM, Liu H, Liu YH. Arkadia regulates TGF-beta signaling during renal tubular epithelial to mesenchymal cell transition. *Kidney Int* 2008; 73: 588-594 [PMID: 18059455 DOI: 10.1038/sj.ki.5002713]
 - 52 Liu FY, Li XZ, Peng YM, Liu H, Liu YH. Arkadia-Smad7-mediated positive regulation of TGF-beta signaling in a rat model of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Nephrol* 2007; 27: 176-183 [PMID: 17347560]
 - 53 Gai Z, Zhou G, Gui T, Itoh S, Oikawa K, Uetani K, Muragaki Y. Trps1 haploinsufficiency promotes renal fibrosis by increasing Arkadia expression. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1468-1476 [PMID: 20507941 DOI: 10.1681/ASN.2009121201]
 - 54 Sharma V, Antonacopoulou AG, Tanaka S, Panoutsopoulos AA, Bravou V, Kalofonos HP, Episkopou V. Enhancement of TGF- β signaling responses by the E3 ubiquitin ligase Arkadia provides tumor suppression in colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6438-6449 [PMID: 21998011 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1645]
 - 55 Nagano Y, Koinuma D, Miyazawa K, Miyazono K. Context-dependent regulation of the expression of c-Ski protein by Arkadia in human cancer cells. *J Biochem* 2010; 147: 545-554 [PMID: 19959502 DOI: 10.1093/jb/mvp202]
 - 56 Chen H, Yang T, Lei Z, Wang L, Yang H, Tong X, Yang WT, Zhao J, Gu Y, Chen Y, Zhang HT. RNF111/Arkadia is regulated by DNA methylation and affects TGF- β /Smad signaling associated invasion in NSCLC cells. *Lung Cancer* 2015; 90: 32-40 [PMID: 26238425 DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.07.010]
 - 57 Briones-Orta MA, Levy L, Madsen CD, Das D, Erker Y, Sahai E, Hill CS. Arkadia regulates tumor metastasis by modulation of the TGF- β pathway. *Cancer Res* 2013; 73: 1800-1810 [PMID: 23467611 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1916]
 - 58 Li XZ, Feng JT, Hu CP, Chen ZQ, Gu QH, Nie HP. Effects of Arkadia on airway remodeling through enhancing TGF-beta signaling in allergic rats. *Lab Invest* 2010; 90: 997-1003 [PMID: 20386537 DOI: 10.1038/labinvest.2010.78]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



MiRNA-138-5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新

■背景资料

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种高度恶性的消化系肿瘤, 其发病率逐年上升, 早期不易诊断, 治疗及预后效果极差是导致高死亡率的关键因素。miRNA参与肿瘤的发生发展, 研究miRNA与肿瘤的发病机制对治疗PC具有重要意义。

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

王杰, 医师, 主要从事胰腺肿瘤相关的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160311, 81572429, 81660483。

作者贡献分布: 王杰对此文作主要贡献; 此课题由王杰、喻超及江建新设计; 研究过程由王杰操作完成; 研究用新试剂及分析工具由周显飞提供; 数据分析由王杰与周显飞完成; 本文写作由王杰完成。

通讯作者: 江建新, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科。
 jxx731003@163.com
 电话: 027-88041911

收稿日期: 2016-08-05
 修回日期: 2016-08-15
 接受日期: 2016-08-23
 在线出版日期: 2016-10-08

MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells

Jie Wang, Chao Yu, Xian-Fei Zhou, Jian-Xin Jiang

Jie Wang, Chao Yu, Xian-Fei Zhou, Jian-Xin Jiang, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160311, 81572429 and 81660483.

Correspondence to: Jian-Xin Jiang, Chief Physician, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. jxx731003@163.com

Received: 2016-08-05
 Revised: 2016-08-15

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of microRNA-138-5p (miR-138-5p) on the proliferation of pancreatic cancer (PC) cells.

METHODS

We constructed lentiviral vectors for miR-138-5p overexpression or knockdown and a negative control lentiviral vector, and transfected them into human PC cell lines PANC-1 and Capan-2. Cell counting kit-8 assay (CCK-8), colony-forming assay and EdU incorporation assay were employed to detect cell proliferation *in vitro*. The PANC-1 and Capan-2 cells were implanted subcutaneously in Balb/c nude mice to detect cell proliferation *in vivo*.

RESULTS

Lentiviral vectors were successfully constructed and transfected. CCK-8 assay, colony-forming assay and EdU incorporation assay showed that overexpression of miR-138-5p inhibited cell proliferation compared with the negative control ($P < 0.05$), while miR-138-5p knockdown promoted cell proliferation compared with the negative control ($P < 0.05$). In addition, miR-138-5p suppressed tumor growth in the subcutaneous xenograft model of human PC cells in Balb/c nude mice.

CONCLUSION

Our results indicate that miR-138-5p inhibits the proliferation of PC cells, suggesting a potential new therapeutic agent for PC.

□同行评议者

李刚, 教授, 北京大学医学部生物化学与分子生物学系; 吴道澄, 教授, 西安交通大学生命学院

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

Key Words: miR-138-5p; Pancreatic cancer; Proliferation

Wang J, Yu C, Zhou XF, Jiang JX. MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3970-3977 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3970.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3970>

摘要

目的

探讨微小RNA(microRNA, miR)-138-5p对胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞增殖能力的影响。

方法

分别构建稳定表达的lv-miR-138-U、lv-miR-138-KD以及lv-NC慢病毒载体, 并将慢病毒表达载体分别感染PC细胞株PANC-1以及Capan-2; 将感染后的PC细胞在体外分别采用CCK-8实验、平板克隆实验以及EdU实验检测miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响; 并在体内建立裸鼠皮下成瘤模型, 模拟体内环境中miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响。

结果

成功地构建了重组慢病毒表达载体, 并成功感染PC细胞株PANC-1和Capan-2; CCK-8、平板克隆以及EdU实验结果均提示lv-miR-138-U组较lv-NC组增殖能力明显减弱($P<0.05$), 而lv-miR-138-KD组较lv-NC组增殖能力明显增强($P<0.05$); 体内裸鼠皮下成瘤实验显示, 过表达miR-138-5p可以抑制PC细胞皮下成瘤的能力。

结论

miR-138-5p可以抑制人PC细胞的增殖, 为PC的治疗提供了潜在的治疗靶点。

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

关键词: miR-138-5p; 胰腺癌; 增殖

核心提要: 微小RNA(microRNA, miR)-138-5p在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中低表达, 且与PC细胞增殖能力相关, miR-138-5p可能扮演抑癌基因的角色抑制PC细胞的增殖。

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新. MiRNA-138-5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力. *世界华人消化杂志* 2016; 24(28): 3970-3977 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3970.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3970>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是当前最致命的消化系统恶性肿瘤之一, 在美国其致死率在所有恶性肿瘤中占第4位^[1]. 而在我国, 随着生活、社会环境的变化, PC的患病率开始逐年上升^[2]. PC早期不易诊断, 恶性程度高, 预后能力差, 对放化疗治疗不敏感, 故死亡率极高, 据统计PC的5年生存率不足5%^[3,4]. 然而miRNA的异常表达与PC肿瘤的发生、发展密切相关, 有望成为PC诊治的新靶点^[5]. 研究^[6-8]表明, miRNA在细胞的正常生命周期中发挥至关重要的作用. miR-138-5p在多种肿瘤细胞(如结肠癌、尤文肉瘤、肾癌、黑色素瘤)中呈低表达, 上调miR-138-5p能抑制肿瘤细胞的增殖^[9-12]. 我们前期研究^[13]表明miR-138-5p在PC中呈低表达. 本研究前期已成功构建lv-miR-138-5p并已验证感染效率^[13], 本次实验通过体内体外两方面分别验证miR-138-5p对PC细胞增殖的影响, 为深入探讨其机制提供一定的理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株和制剂: 人PC细胞系购自美国ATCC细胞库; 慢病毒载体由上海吉凯公司负责包装和构建; CCK-8试剂盒购自日本同仁化学研究所; Cell-Light™ EdU Apollo® 567 *In Vitro* Imaging Kit购自广州锐博生物科技有限公司; Ki67抗体购自美国CST公司。

1.1.2 动物: Balb/c nude mice(免疫缺陷小鼠)购自北京华阜康生物科技股份有限公司, ♀, 周龄4 wk, 体质量14-15 g.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组: PC细胞Capan-2采用RPMI 1640培养基(含10%FBS), 置于37 ℃、50 mL/L CO₂恒温培养箱培养, PANC-1采用高糖DMEM培养基(含10%FBS), 置于37 ℃、50 mL/L CO₂恒温培养箱培养. 待其贴壁生长至70%-80%融合时, 用0.05%胰酶消化传代培养. 按慢病毒感染手册感染PC细胞. 实验分3组: lv-NC组、过表达组lv-miR-138-U以及抑制组

■ 研究前沿

miR-138在众多肿瘤中扮演抑癌基因的角色, 抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭以及转移等. 而miR-138-5p在PC中很少报道, 深入研究miR-138-5p在PC中的作用以及机制可进一步对PC的治疗提供理论基础。

□ 相关报道

有研究报道, miR-138的异常表达可促进肿瘤的增殖和侵袭. 过表达miR-138后与其直接相关的目的靶基因*SOX9*、*DEC2*、*c-Met*等的表达受到抑制, 肿瘤增殖能力减弱.

lv-miR-138-KD.

1.2.2 CCK-8检测miR-138-5p对PC细胞增殖活性的影响: 制备细胞悬液, 调整细胞密度为 1×10^5 个/mL; 接种到96孔板中, 每孔约100 μ L细胞悬液, 每个样约5个副孔; 分别于24、48、72、96 h加入含10% CCK8的培养液; 培养3 h, 测定波长为450 nm时每孔的吸光度.

1.2.3 Edu检测miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响: 细胞转染48 h后, 换用50 μ mol/L Edu培养液孵育2 h, 4%多聚甲醛室温固定30 min. 按照Cell-Light™ Edu Apollo® 567 *In Vitro* Imaging Kit说明书步骤染色. 染色完成后荧光显微镜观察并拍照记录, 重复3次实验, 计算Apollo染色阳性细胞与Hoechst染色阳性细胞的比值.

1.2.4 平板克隆实验检测miR-138-5p对PC细胞克隆形成的影响: 收集对数生长期细胞, 调整细胞悬液浓度为 1×10^3 个/mL, 于六孔板中种植2000个细胞, 37 $^{\circ}$ C培养箱中培养7-8 d后40 g/L多聚甲醛固定30 min, 0.1%结晶紫染色30 min, 计数每孔克隆形成数量并拍照记录.

1.2.5 裸鼠皮下成瘤模型检测miR-138-5p对PC细胞体内成瘤的影响: 将裸鼠随机分成两组: 阴性对照组(lv-NC组)与过表达组(lv-miR-138-U组). 分别收集对数生长期稳定表达的细胞, 用PBS重悬后弃上清, 再将PBS与Matrigel按1:1体积混合, 用混合液重悬调整细胞浓度为 1×10^7 个/mL. 于每只裸鼠的右后腿部皮下注射200 μ L细胞悬液. 在相同条件下(间断12 h光照与黑暗, 自由进食等)饲养6 wk, 观察1次/wk裸鼠, 并做好相应记录(体质量、肿瘤大小). 6 wk后采用颈部脱臼法处死裸鼠, 解剖裸鼠取出肿瘤并拍照记录.

1.2.6 免疫组织化学法检测裸鼠肿瘤相关增殖指标的变化: 将解剖的裸鼠肿瘤组织用40 g/L多聚甲醛固定, 石蜡包埋, HE染色; 将细胞增殖相关蛋白Ki67按1:400稀释后染色. 每组肿瘤切片随机选取5张切片, 每张切片随机选取5个视野, 观察并拍照记录.

统计学处理 采用SPSS19.0对实验数据进行分析、整理, 计量资料采用mean \pm SD, 两组间分析采用*t*检验, 各组间差异采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-138-5p对PC细胞增殖活性的影响 CCK-8结果显示, 当培养72 h和96 h后, lv-miR-138-U组细胞增殖活性为PANC-1: 72 h: 0.75 ± 0.06 , 96 h: 1.04 ± 0.07 ; Capan-2: 72 h: 1.00 ± 0.05 , 96 h: 1.16 ± 0.05 ; lv-NC组增殖活性为PANC-1: 72 h: 0.97 ± 0.07 , 96 h: 1.44 ± 0.05 ; Capan-2: 72 h: 1.30 ± 0.03 , 96 h: 1.56 ± 0.04 ; lv-miR-138-KD组增殖活性为PANC-1: 72 h: 1.38 ± 0.06 , 96 h: 2.04 ± 0.05 ; Capan-2: 72 h: 1.80 ± 0.09 , 96 h: 2.14 ± 0.07 ; lv-miR-138-U组较lv-NC组增殖活性明显减弱, 而lv-miR-138-KD较lv-NC组增殖活性明显增强, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图1).

2.2 miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响 Edu实验结果显示: Apollo染色阳性细胞与Hoechst染色阳性细胞比值分别为lv-miR-138-U组: PANC-1: 0.27 ± 0.05 ; Capan-2: 0.19 ± 0.02 ; lv-NC组: PANC-1: 0.55 ± 0.05 ; Capan-2: 0.50 ± 0.03 ; miR-138-KD组: PANC-1: 0.79 ± 0.03 ; Capan-2: 0.82 ± 0.02 ; lv-miR-138-U组较lv-NC组增殖能力明显减弱, 而lv-miR-138-KD较lv-NC组增殖能力明显增强, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图2).

2.3 miR-138-5p对PC细胞克隆形成的影响 平板克隆实验结果显示: 集落形成数量分别为: lv-miR-138-U组: PANC-1: 39.67 ± 3.28 ; Capan-2: 292.70 ± 11.35 ; lv-NC组: PANC-1: 84.33 ± 5.21 ; Capan-2: 441.30 ± 24.23 ; lv-miR-138-KD: PANC-1: 218.00 ± 14.57 ; Capan-2: 797.70 ± 29.87 ; lv-miR-138-U组较lv-NC组集落形成数量明显减少, 而lv-miR-138-KD组较lv-NC组集落形成数量明显增多, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图3).

2.4 miR-138-5p对PC细胞在体内实验中的成瘤影响 裸鼠饲养6 wk后, 取出肿瘤, 通过测定肿瘤体积(mm^3), 肿瘤体积分别为lv-miR-138-U组: PANC-1: 297.2 ± 27.77 ; Capan-2: 158.20 ± 10.76 ; lv-NC组: PANC-1: 700.40 ± 44.34 ; Capan-2: 480.20 ± 31.09 ; lv-miR-138-U组较lv-NC组肿瘤体积明显变小, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(图4).

2.5 miR-138-5p对肿瘤增殖相关指标的影响 免疫组织化学结果显示: lv-miR-138-U组Ki67的

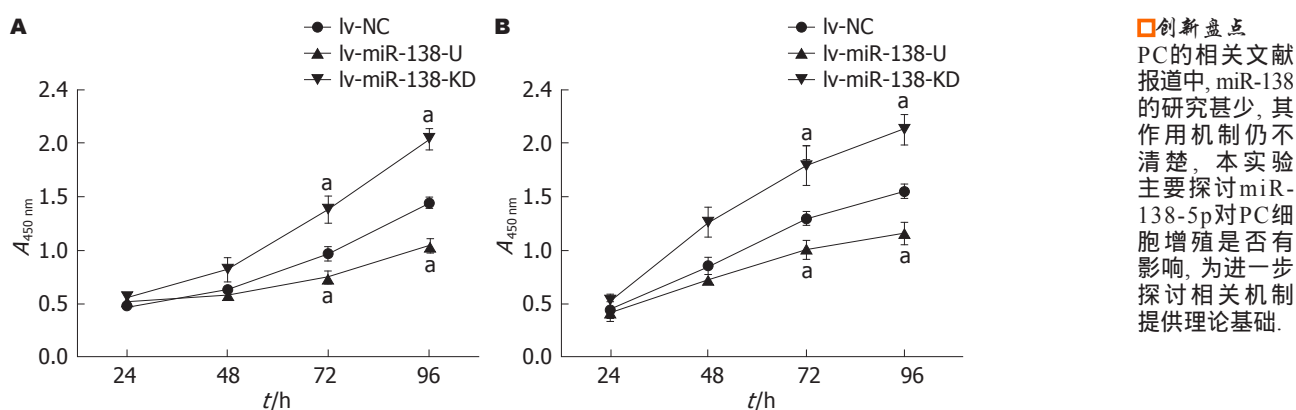


图 1 CCK-8检测miR-138-5p对胰腺癌细胞增殖活性的影响. A: PANC - 1细胞株各组在各时间点的细胞活力; B: Capan - 2细胞株各组在各时间点的细胞活力. ^a $P < 0.05$ vs lv - NC组.

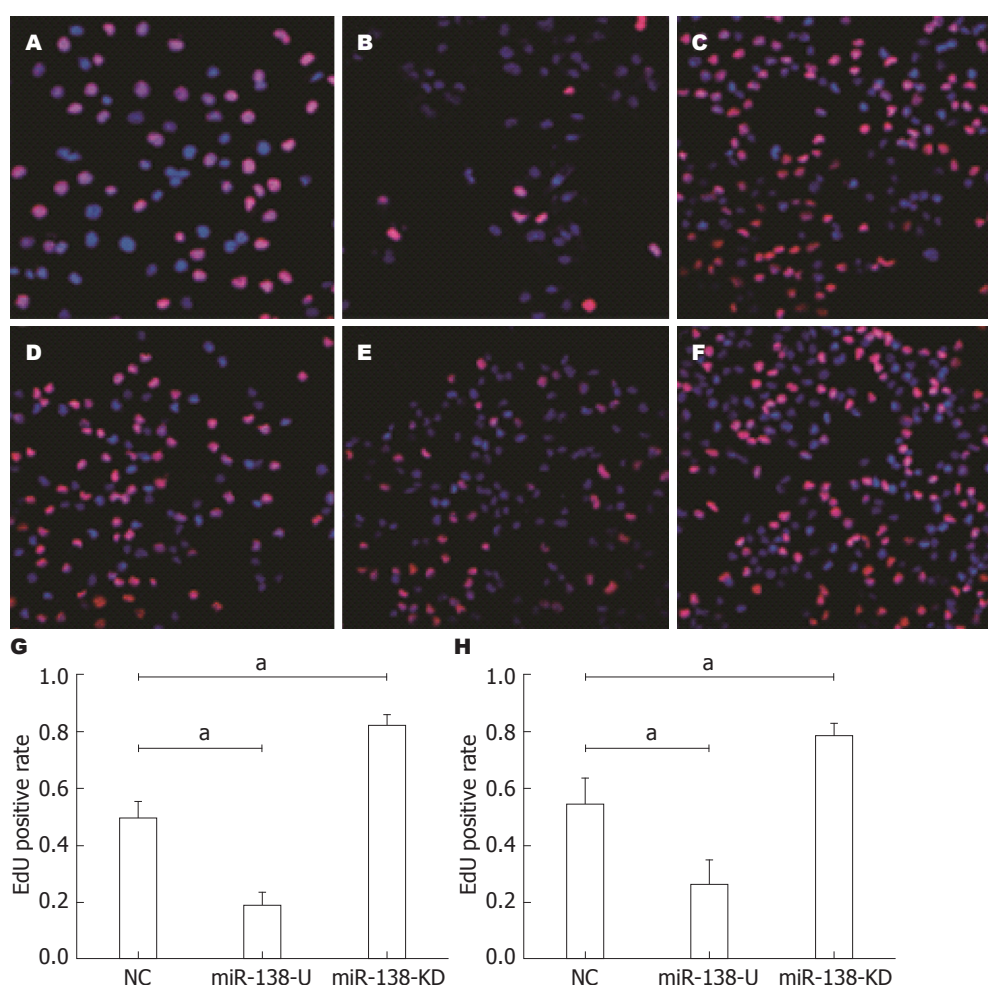


图 2 EdU检测miR-138-5p对胰腺癌细胞增殖能力的影响. A: PANC - 1 NC组; B: PANC - 1 miR - 138 - U组; C: PANC - 1 miR - 138 - KD组; D: Capan - 2 NC组; E: Capan - 2 miR - 138 - U组; F: Capan - 2 miR - 138 - KD组; G: PANC - 1细胞株各组间增殖阳性率; H: Capan - 2细胞株各组间增殖阳性率. ^a $P < 0.05$ vs NC组.

表达量明显低于lv-NC组(图5).

3 讨论

MicroRNA是一组由19-22个核苷酸组成的内

源性非编码小RNA, 他能通过与靶mRNA的3'UTR特异性结合, 在转录后水平调控基因的表达^[6-8]. MiRNA的异常表达与疾病的进展及演变乃至肿瘤形成都密切相关, 且扮演了重要

应用要点

本研究发现, miR-138-5p在PC中是一种抑癌基因, 其过表达能抑制PC细胞增殖, 为PC的治疗提供新的治疗靶点。

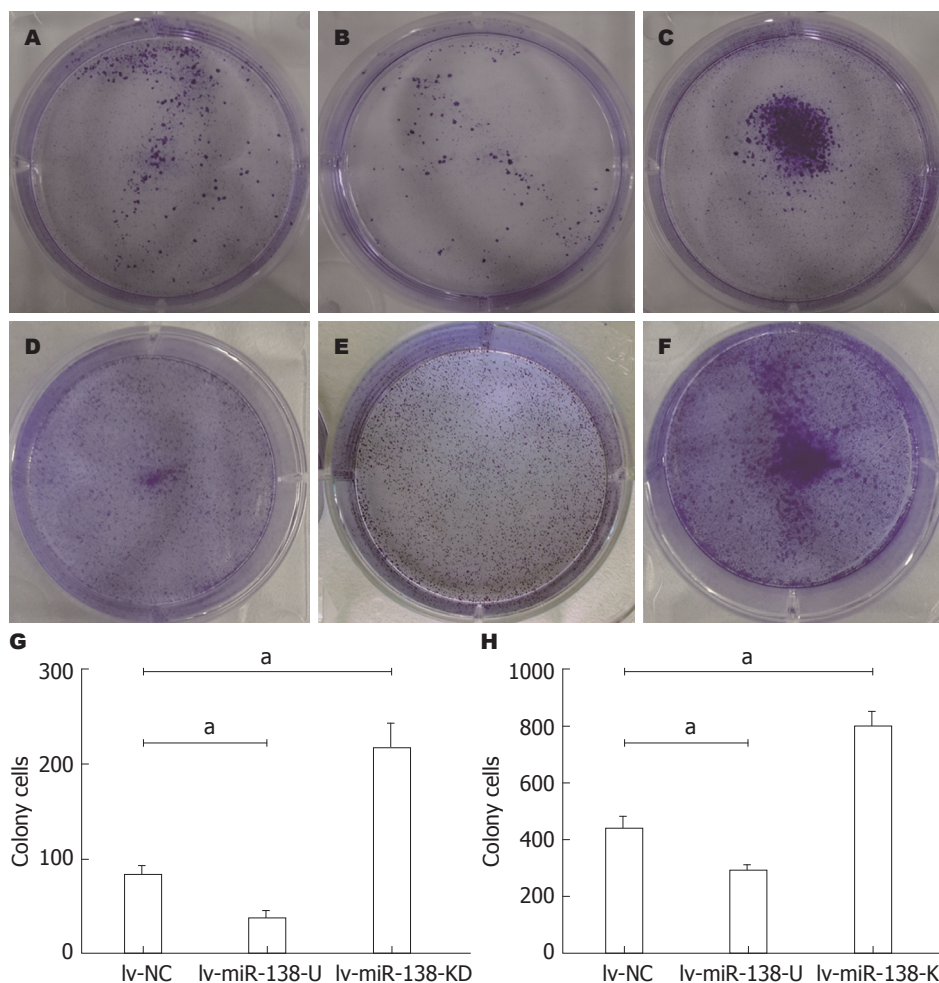


图 3 平板克隆检测miR-138-5p对胰腺癌细胞集落形成的影响. A: PANC-1 lv-NC组; B: PANC-1 lv-miR-138-U组; C: PANC-1 lv-miR-138-KD组; D: Capan-2 lv-NC组; E: Capan-2 lv-miR-U组; F: Capan-2 lv-miR-138-KD组; G: PANC-1细胞株各组间集落形成数; H: Capan-2细胞株各组间集落形成数. ^a $P<0.05$ vs lv-NC组.

的角色^[14].

据报道miR-138在众多肿瘤组织中低表达, 其中包括结肠癌、头颈部鳞状细胞癌、肺癌以及胆管癌^[15-18]. 仅有少数研究^[19]显示miR-138能够促进肿瘤的生长. miR-138被誉为是一种抑癌基因, 当下调miR-138的表达, 结肠癌的淋巴转移增强, 远处转移增多, 预后不良. 但高表达的miR-138能在体内体外实验中抑制结肠癌的侵袭转移和增殖能力^[15]. 已有文献报道, miR-138能通过作用于“癌蛋白”YAP1, 他是Hippo信号通路下游的重要调控蛋白, 主要参与细胞的生长、增殖、修复及内环境的稳定, 异常表达的YAP1促进多种肿瘤的增殖, 而miR-138通过抑制其表达从而抑制肺小细胞癌的增殖能力^[19]. Liu等^[20]采用双荧光素酶报告分析确定SOX9是miR-138直接作用的靶蛋白, 并采用qRT-PCR和Western bolt证实过表达的

miR-138能抑制SOX9的表达, 上调miR-138或者下调SOX9的表达均能抑制肝癌细胞的增殖. Jiang等^[21]通过一系列体外实验表明miR-138能抑制骨肉瘤细胞的增殖, 同样采用双荧光素酶报告确定DEC2是miR-138直接作用的靶蛋白, 参与调控骨肉瘤的增殖. 在宫颈癌与胆囊癌的报道中, Li等^[22]和Ma等^[23]分别证实miR-138能够通过调控c-Met和Bag-1抑制宫颈癌和恶性黑色素瘤的增殖. 在PC中, miR-138相关报道较少, 其靶基因并不明确, 我们前期研究^[13]表明miR-138-5p在PC中低表达, 并可能通过EMT途径参与调控PC细胞的侵袭转移. 为了进一步探讨miR-138-5p影响PC细胞增殖的作用机制, 我们课题组从生物信息网站(TargetScan等)预测并筛选出FOXCI基因. 转录因子叉头框蛋白C1(forkhead box C1, FOXC1)主要参与中胚层的发育, 也有研究表明FOXC1与乳腺癌^[24-26]、

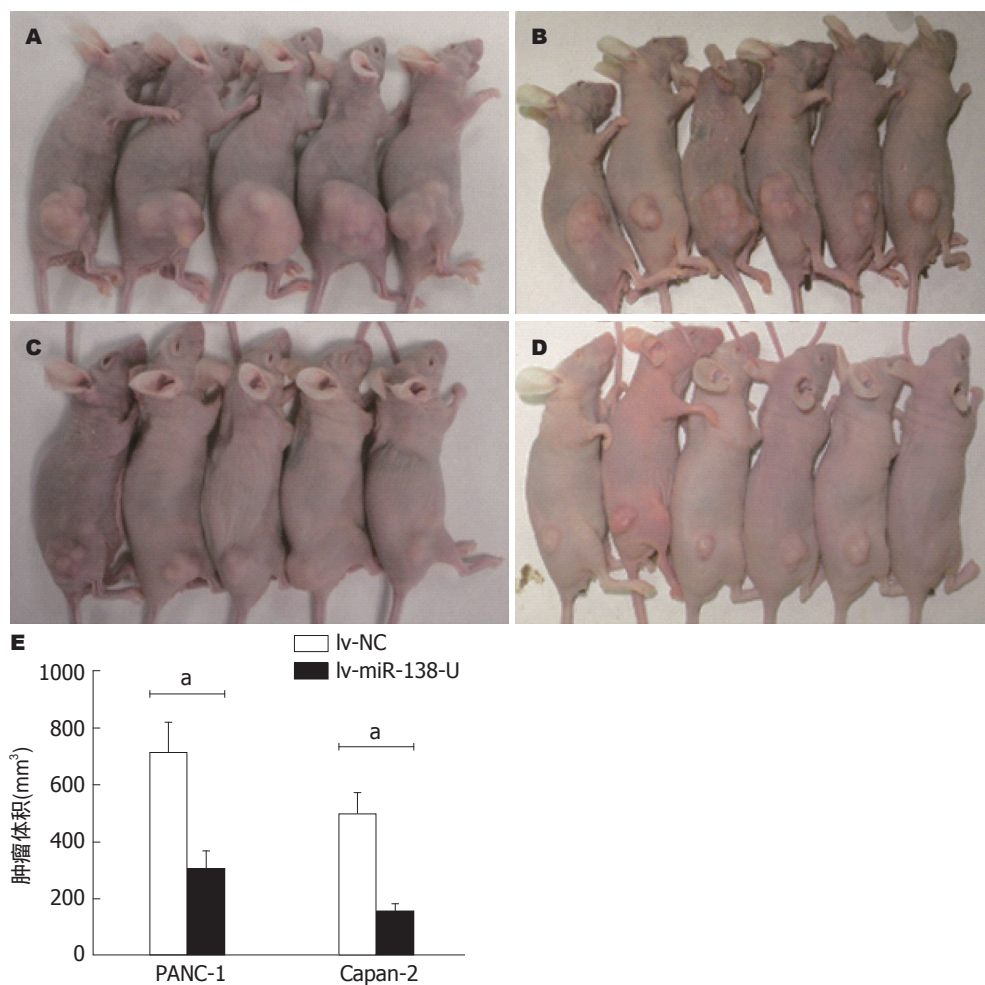


图 4 miR-138-5p对胰腺癌细胞皮下成瘤能力的影响. A: PANC-1 lv-NC组; B: Capan-2 lv-NC组; C: PANC-1 lv-miR-138-U组; D: Capan-2 lv-miR-138-U组; E: 各组间瘤子的体积大小. ^a $P < 0.05$ vs lv-NC组.

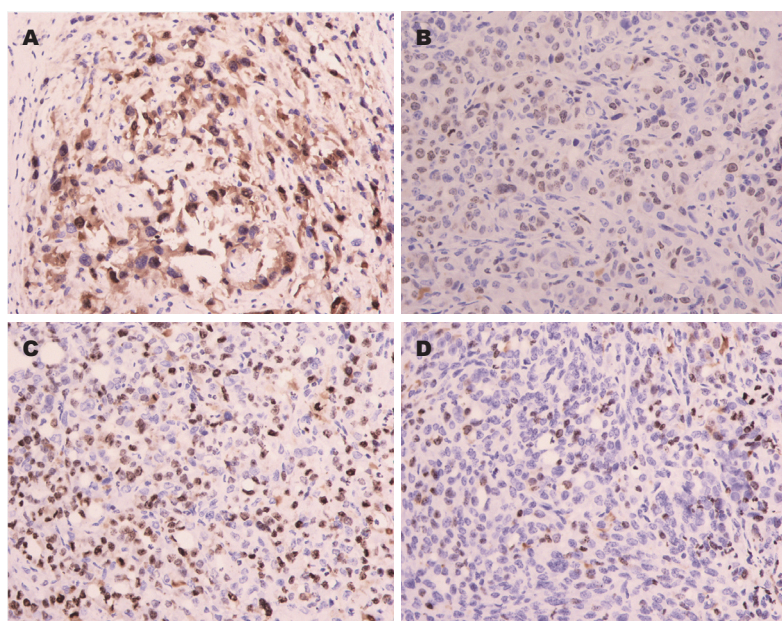


图 5 免疫组织化学检测瘤子增殖指标Ki67的变化(400 ×). A: PANC-1 lv-NC组; B: PANC-1 lv-miR-138-U组; C: Capan-2 lv-NC组; D: Capan-2 lv-miR-138-U组.

同行评价

本文立意清晰, 实验方法成熟, 所得结果明确, 具有一定的学术价值。

垂体瘤^[27]、卵巢癌^[28]的发生发展有关。FOXC1在PC中的报道甚少, 我们前期通过研究^[29]证实沉默FOXC1能抑制PC细胞的增殖, 其部分机制可能通过调控周期蛋白Cyclin D1的表达而影响增殖。miR-138-5p的直接作用靶蛋白是否是FOXC1还需进一步实验证实。另一方面, 影响PC细胞增殖的主要信号通路包括MAPK通路^[30]、Hedgehog通路^[31]、PI3K/AKT通路^[32]等, miR-138-5p是否参与激活上述通路影响PC细胞增殖还需进一步实验探究。

为了研究miR-138-5p对PC增殖能力是否有影响, 本课题组分别从体外、体内两方面进行着手研究, 体外采用CCK-8实验证实miR-138-5p能够减弱PC细胞的增殖活性; EdU实验证实miR-138-5p能减弱PC细胞的增殖能力、平板克隆实验证实miR-138-5p能减少集落形成的数量。进一步采用裸鼠皮下成瘤实验证实miR-138-5p能明显抑制肿瘤生长。故可以得出结论, miR-138-5p与PC细胞增殖能力相关, 且可能扮演抑癌基因的角色抑制PC细胞的增殖。

总之, 本研究发现miR-138-5p在PC中是作为抑癌基因形式存在, 能显著抑制PC细胞的体外增殖以及体内成瘤, 这为进一步深入探究其机制提供了理论基础, 有望成为PC诊治的新靶点。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Xu Y, An Y, Wang X, Zha W, Li X. Inhibition of the Hedgehog pathway induces autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 707-712 [PMID: 24297612 DOI: 10.3892/or.2013.2881]
- 3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- 4 Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, Bjerregaard JK, Nielsen KR, Bojesen SE, Calatayud D, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK, Johansen JS. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014; 311: 392-404 [PMID: 24449318 DOI: 10.1001/jama.2013.284664]
- 5 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814 DOI: 10.1038/sj.onc.1210228]
- 6 Ambros V. The functions of animal microRNAs.

- Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042 DOI: 10.1038/nature02871]
- 7 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354 DOI: 10.1038/nrg1379]
- 8 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 9 Zhao L, Yu H, Yi S, Peng X, Su P, Xiao Z, Liu R, Tang A, Li X, Liu F, Shen S. The tumor suppressor miR-138-5p targets PD-L1 in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; May 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27248318 DOI: 10.18632/oncotarget.9659]
- 10 Tanaka K, Kawano M, Itonaga I, Iwasaki T, Miyazaki M, Ikeda S, Tsumura H. Tumor suppressive microRNA-138 inhibits metastatic potential via the targeting of focal adhesion kinase in Ewing's sarcoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1135-1144 [PMID: 26782922 DOI: 10.3892/ijo.2016.3317]
- 11 Yamasaki T, Seki N, Yamada Y, Yoshino H, Hidaka H, Chiyomaru T, Nohata N, Kinoshita T, Nakagawa M, Enokida H. Tumor suppressive microRNA-138 contributes to cell migration and invasion through its targeting of vimentin in renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 805-817 [PMID: 22766839 DOI: 10.3892/ijo.2012.1543]
- 12 Chen Y, Cao KE, Wang S, Chen J, He B, He GU, Chen Y, Peng B, Zhou J. MicroRNA-138 suppresses proliferation, invasion and glycolysis in malignant melanoma cells by targeting HIF-1α. *Exp Ther Med* 2016; 11: 2513-2518 [PMID: 27284341 DOI: 10.3892/etm.2016.3220]
- 13 Yu C, Wang M, Chen M, Huang Y, Jiang J. Upregulation of microRNA-138-5p inhibits pancreatic cancer cell migration and increases chemotherapy sensitivity. *Mol Med Rep* 2015; 12: 5135-5140 [PMID: 26135834 DOI: 10.3892/mmr.2015.4031]
- 14 Tétreault N, De Guire V. miRNAs: their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin Biochem* 2013; 46: 842-845 [PMID: 23454500 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.009]
- 15 Long L, Huang G, Zhu H, Guo Y, Liu Y, Huo J. Down-regulation of miR-138 promotes colorectal cancer metastasis via directly targeting TWIST2. *J Transl Med* 2013; 11: 275 [PMID: 24171926 DOI: 10.1186/1479-5876-11-275]
- 16 Wong TS, Liu XB, Wong BY, Ng RW, Yuen AP, Wei WI. Mature miR-184 as Potential Oncogenic microRNA of Squamous Cell Carcinoma of Tongue. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2588-2592 [PMID: 18451220 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0666]
- 17 Wang Q, Tang H, Yin S, Dong C. Downregulation of microRNA-138 enhances the proliferation, migration and invasion of cholangiocarcinoma cells through the upregulation of RhoC/p-ERK/MMP-2/MMP-9. *Oncol Rep* 2013; 29: 2046-2052 [PMID: 23446431 DOI: 10.3892/or.2013.2304]
- 18 Seike M, Goto A, Okano T, Bowman ED, Schetter AJ, Horikawa I, Mathe EA, Jen J, Yang P, Sugimura H, Gemma A, Kudoh S, Croce CM, Harris CC. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12085-12090 [PMID: 19597153 DOI: 10.1073/pnas.0905234106]

- 19 Xiao L, Zhou H, Li XP, Chen J, Fang C, Mao CX, Cui JJ, Zhang W, Zhou HH, Yin JY, Liu ZQ. MicroRNA-138 acts as a tumor suppressor in non small cell lung cancer via targeting YAP1. *Oncotarget* 2016; May 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27223073 DOI: 10.18632/oncotarget.9480]
- 20 Liu Y, Zhang W, Liu K, Liu S, Ji B, Wang Y. miR-138 suppresses cell proliferation and invasion by inhibiting SOX9 in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2159-2168 [PMID: 27347323]
- 21 Jiang B, Mu W, Wang J, Lu J, Jiang S, Li L, Xu H, Tian H. MicroRNA-138 functions as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting differentiated embryonic chondrocyte gene 2. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 69 [PMID: 27095063 DOI: 10.1186/s13046-016-0348-5]
- 22 Li B, Yang XX, Wang D, Ji HK. MicroRNA-138 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting c-Met. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1109-1114 [PMID: 27049264]
- 23 Ma F, Zhang M, Gong W, Weng M, Quan Z. MiR-138 Suppresses Cell Proliferation by Targeting Bag-1 in Gallbladder Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0126499 [PMID: 25962180 DOI: 10.1371/journal.pone.0126499]
- 24 Ray PS, Wang J, Qu Y, Sim MS, Shamonki J, Bagaria SP, Ye X, Liu B, Elashoff D, Hoon DS, Walter MA, Martens JW, Richardson AL, Giuliano AE, Cui X. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 3870-3876 [PMID: 20406990 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4120]
- 25 Ray PS, Bagaria SP, Wang J, Shamonki JM, Ye X, Sim MS, Steen S, Qu Y, Cui X, Giuliano AE. Basal-like breast cancer defined by FOXC1 expression offers superior prognostic value: a retrospective immunohistochemical study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3839-3847 [PMID: 21424368 DOI: 10.1245/s10434-011-1657-8]
- 26 Wang J, Ray PS, Sim MS, Zhou XZ, Lu KP, Lee AV, Lin X, Bagaria SP, Giuliano AE, Cui X. FOXC1 regulates the functions of human basal-like breast cancer cells by activating NF- κ B signaling. *Oncogene* 2012; 31: 4798-4802 [PMID: 22249250 DOI: 10.1038/onc.2011.635]
- 27 Wang DS, Zhang HQ, Zhang B, Yuan ZB, Yu ZK, Yang T, Zhang SQ, Liu Y, Jia XX. miR-133 inhibits pituitary tumor cell migration and invasion via down-regulating FOXC1 expression. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 27050992 DOI: 10.4238/gmr.15017453]
- 28 Wang LY, Li LS, Yang Z. Correlation of FOXC1 protein with clinicopathological features in serous ovarian tumors. *Oncol Lett* 2016; 11: 933-938 [PMID: 26893671 DOI: 10.3892/ol.2015.3996]
- 29 喻超, 江建新, 孙诚谊. 沉默FOXC1基因对人胰腺癌细胞增殖的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1712-1720
- 30 Ji S, Qin Y, Shi S, Liu X, Hu H, Zhou H, Gao J, Zhang B, Xu W, Liu J, Liang D, Liu L, Liu C, Long J, Zhou H, Chiao PJ, Xu J, Ni Q, Gao D, Yu X. ERK kinase phosphorylates and destabilizes the tumor suppressor FBW7 in pancreatic cancer. *Cell Res* 2015; 25: 561-573 [PMID: 25753158 DOI: 10.1038/cr.2015.30]
- 31 Bai Y, Bai Y, Dong J, Li Q, Jin Y, Chen B, Zhou M. Hedgehog Signaling in Pancreatic Fibrosis and Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2996 [PMID: 26962810 DOI: 10.1097/MD.0000000000002996]
- 32 Mao Y, Xi L, Li Q, Cai Z, Lai Y, Zhang X, Yu C. Regulation of cell apoptosis and proliferation in pancreatic cancer through PI3K/Akt pathway via Polo-like kinase 1. *Oncol Rep* 2016; 36: 49-56 [PMID: 27220401 DOI: 10.3892/or.2016.4820]

编辑: 马亚娟 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)

妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理

管丽芳, 胡博文, 孙琳, 廉方, 刘同亭

■背景资料
炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 发病年龄与妊娠年龄有重叠, 而国内有关妊娠期间IBD系统管理的相关资料较少, 结合2015年多伦多关于妊娠期间IBD管理的共识指南, 系统介绍特殊时期IBD的管理。

管丽芳, 孙琳, 山东中医药大学济南军区总医院研究生培养基地 山东省济南市 250031

胡博文, 中国人民解放军77341部队 贵州省贵阳市 550002

廉方, 山东中医药大学 山东省济南市 250031

刘同亭, 中国人民解放军济南军区总医院 山东省济南市 250031

管丽芳, 主要从事消化系统疾病中西医结合治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本文综述由管丽芳、胡博文、孙琳、廉方及刘同亭完成; 刘同亭审校。

通讯作者: 刘同亭, 主任医师, 250031, 山东省济南市天桥区师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院。
liutongting@163.com
电话: 0531-51666136

收稿日期: 2016-08-03
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy

Li-Fang Guan, Bo-Wen Hu, Lin Sun, Fang Lian, Tong-Ting Liu

Li-Fang Guan, Lin Sun, Postgraduate Training Base, Ji'nan Military Region Hospital of Shandong Traditional Chinese Medicine University, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Bo-Wen Hu, Hospital of Troops 77341 of People's Liberation Army of China, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Fang Lian, Shandong Traditional Chinese Medicine University, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Tong-Ting Liu, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Ji'nan Military Area Command of People's Liberation Army, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Correspondence to: Tong-Ting Liu, Chief Physician, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Ji'nan Military Area Command of People's Liberation Army, 25 Shifan Road, Tianqiao District, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. liutongting@163.com

Received: 2016-08-03
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is frequently diagnosed during female reproductive years. Active disease may increase the risk of infertility and adverse outcomes. Therefore, we suggest delaying conception until the disease becomes inactive. It has attracted much attention on how to maintain and induce remission in pregnancy. This review discusses the interplay between pregnancy and IBD, the treatment of active IBD, and the maintenance of remission during pregnancy, with an aim to provide reference for woman who are pregnant or may become pregnant.

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

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Pregnant; Influence; Treatment

Guan LF, Hu BW, Sun L, Lian F, Liu TT. Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3978-3984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3978.htm> DOI:

■同行评议者
靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科

<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3978>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)在青年女性中发病率高, 与生育年龄重叠。病情活动会增加患者的不孕率、导致不良妊娠结局等, 因此建议应在病情缓解后再妊娠。此外妊娠过程中如何维持缓解及复发后的治疗等问题受到广泛的关注。本文旨在探讨IBD与妊娠间的相互影响作用, 并就妊娠中IBD缓解期的维持、活动期的治疗等问题作一综述, 指导患者安全度过整个妊娠过程, 为准备受孕及已经怀孕的IBD患者提供参考。

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

关键词: 炎症性肠病; 妊娠; 影响; 治疗

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)多发于中青年, 恰与生育年龄重叠, 病情的变化严重影响母婴的健康, 因此受到广泛的关注。妊娠期间的用药也十分特殊, 目前国内缺乏有关与妊娠期间IBD管理的相关文献。本文系统地介绍了IBD与妊娠间的相互影响、常见治疗药物安全性、缓解期的维持及复发的治疗等问题, 为临床IBD患者妊娠期间的管理提供参考文献。

管丽芳, 胡博文, 孙琳, 廉方, 刘同享. 妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3978-3984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3978.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3978>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD好发于20-40岁, 与生育时期重叠^[1]。IBD与妊娠相互影响, 尤其疾病活动状态对妊娠的期胎儿与孕妇的不良影响更为显著, 规范妊娠期IBD的治疗对于降低IBD患者妊娠的风险有重要意义。

1 IBD对妊娠的影响

1.1 IBD对生育能力的影响 大多研究^[2]表明IBD缓解期患者生育能力与正常人无明显差别, 疾病活动期生育能力下降。文献报道CD与

UC缓解期女性患者怀孕的概率并不会降低。早在1986年Miller等^[3]进行了一项荟萃分析, 研究纳入了1300多例UC和700例CD女性患者, 研究发现两组患者正常妊娠率分别为83%、85%, 与健康者并无差别。但另有研究^[4]却发现CD患者的子女数只有正常人的一半。分析原因主要来自两方面, 一方面是担心妊娠加重病情、遗传后代、压力等问题而恐于妊娠; 另外, 外科手术也会对生育率产生影响, 尤其接受回肠肛门吻合(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)治疗后, IBD女性患者的生育能力明显下降。文献报道^[5]接受IPAA治疗后, 生育率从手术前的48.0%降到14.6%。Wikland等^[6]通过一项回顾研究也发现结直肠切除并行回肠造口的IBD患者的生育率从术前72%下降到37%。

1.2 IBD对妊娠结果的影响 IBD导致不良分娩结果, 疾病活动期产生不良妊娠的风险更高。一项纳入2377例CD患者的研究^[7,8]发现, CD患者妊娠期出现早产、低体质量儿、剖腹产分娩等问题。同样一项纳入2637例UC患者的研究发现UC患者妊娠出现早产、低体质量儿、及剖腹分娩等情况的可能性较健康人高。近些年的一项荟萃分析^[9]表明IBD患者可出现早产(OR = 1.85, 95%CI: 1.67-2.05), 生长迟缓(OR = 1.36, 95%CI: 1.16-1.60), 先天畸形(OR = 1.29, 95%CI: 1.05-1.58), 死胎(OR = 1.57, 95%CI: 1.03-2.38)等不良妊娠结局。研究^[11]发现无论受孕前还是妊娠期间, 疾病的活动状态对分娩结局都有影响。其中疾病活动状态面临风险更高。Bröms等^[10]对2006-2010年间瑞典的1833例UC及1220例CD女性患者进行了回顾性研究, 发现IBD患者妊娠期间病情复发是导致死产、早产、生长迟缓等不良妊娠的危险因素, 其中UC患者早产(OR = 1.78, 95%CI: 1.49-2.13), CD早产(OR = 1.65, 95%CI: 1.33-2.06), 活动期CD死产(OR = 4.48, 95%CI: 1.67-11.90)。此外大量研究^[11]表明CD患者出现不良妊娠的风险高于UC患者。

2 妊娠对IBD的影响

2.1 主要影响因素 研究^[12]表明妊娠对IBD患者病情的影响主要与疾病缓解还是活动密切相关。缓解期妊娠的IBD患者与一般正常女性面临的妊娠风险无明显差异, 而病情活动期妊娠的患者更容易出现早产、低体质量儿等不良

□研究前沿

IBD缓解期的患者的生育能力并不受影响, 而且缓解期妊娠出现不良妊娠结局的风险也相对较低。临床常用药物中除氨基蝶呤外, 其他常见药物均可以应用。对于IBD患者而言, 疾病复发所带来的风险远远高于药物的不良反应。生物制剂相对安全, 对于胎儿的免疫等是否有影响, 仍需要进一步研究。

创新盘点

大量文献报道了巯基嘌呤和激素导致不良妊娠的风险,但是由于样本量较少,而且病情复发所带来的风险较药物的不良反应更大。作者建议必要时,巯基嘌呤和激素也是可以应用的。

表 1 妊娠期药物的安全选择

药物	药物安全等级	建议
5-氨基水杨酸	B级	低风险, 建议使用
糖皮质激素	C级	建议使用
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	D级	建议使用
6-巯基嘌呤	D级	建议使用
甲氨蝶呤	X级	禁用
生物制剂		
英夫利昔	B级	建议使用
阿达木	B级	建议使用

结果^[13-16]。研究^[12]发现疾病缓解期怀孕,将有2/3患者在整个妊娠期都将处于缓解期;妊娠发生在疾病活动期间时,2/3的患者会保持活动的状态,这些患者中的2/3甚至病情会加重甚至爆发^[12,17]。Ujihara^[18]等同样发现怀孕时处于疾病活动状态的UC患者中48.3%妊娠期间处于中重度活动,孕前病情缓解的患者,妊娠期间只有14%患者出现病情复发。

2.2 对UC和CD的影响不同 妊娠期间,UC女性患者比CD女性患者更容易复发^[9,19]。对患者妊娠期间及产后6 mo进行随访,发现妊娠并未改变CD的病程,而UC妊娠患者妊娠期、产后复发率明显增高^[1],其中妊娠1-3 mo复发(RR = 8.80, 95%CI: 2.05-79.3, $P < 0.0004$),4-6 mo复发(RR = 2.84, 95%CI: 1.2-7.45, $P = 0.0098$),产后6 mo内复发(RR = 6.22, 95%CI: 2.05-79.3, $P = 0.0004$)。同样Pedersen等^[9]进一步发现UC患者妊娠1-3 mo复发的危险性最大(RR = 8.80, 95%CI: 2.05-79.3, $P < 0.0098$),4-6 mo复发可能为(RR = 2.84, 95%CI: 1.2-7.45, $P = 0.0098$),产后3 mo内的复发率也很高。但其主要机制仍不清楚,需要进一步研究。

3 妊娠期缓解期IBD的维持治疗

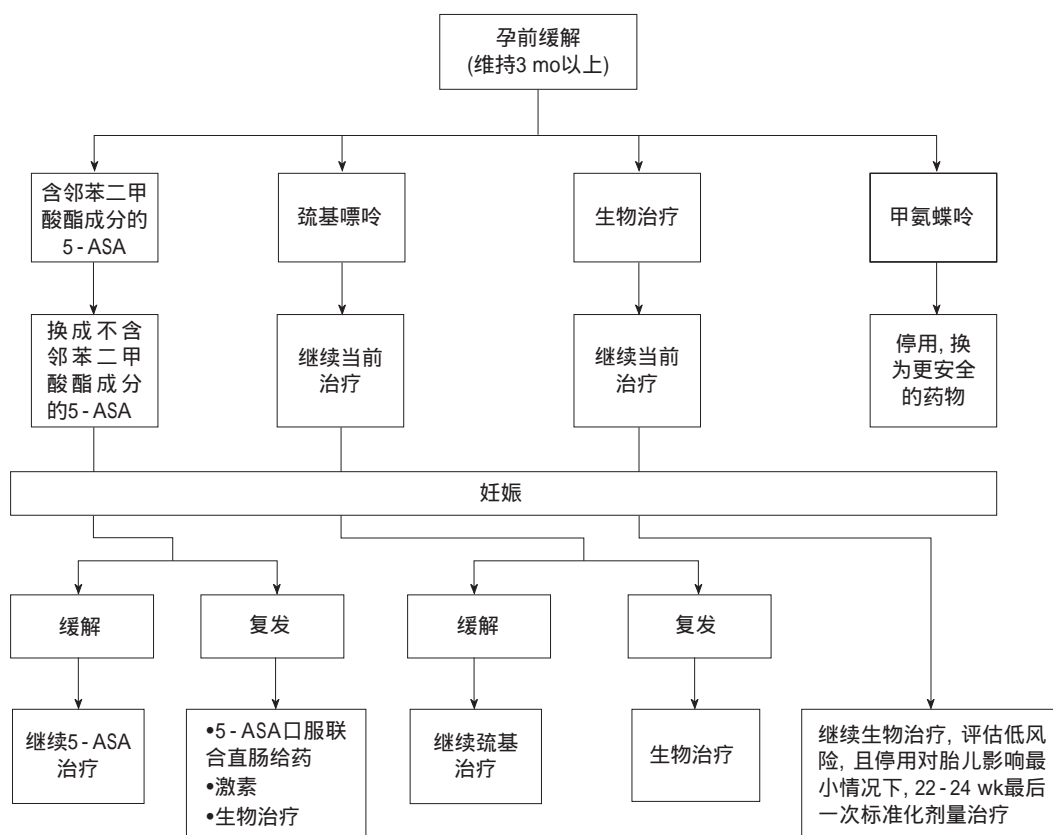
对于妊娠期IBD患者而言,延长缓解时间至关重要。根据2015年多伦多妊娠期炎症性肠病管理共识意见^[20],分析临床IBD常见维持缓解药物及其药物安全等级划分如表1。

5-氨基水杨酸类药物(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)在妊娠安全用药中属于B级,应用剂量不超过3 g/d时,相对安全^[21]。其中柳氮磺胺吡啶能通过胎盘,并且抑制叶酸的合成和吸收,因此妊娠期使用的安全性备受质疑^[22]。但也有多数

研究^[23-26]证实了妊娠期间使用柳氮磺胺吡啶的安全性。5-ASA临床最常用于维持妊娠期IBD缓解,尤其对于妊娠期UC患者是个不错的选择。

有研究^[27-29]表明5-ASA维持UC缓解与对安慰剂组1年内复发率为30% vs 62%($P < 0.01$)。含有邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)成分的5-ASA药物禁止用于妊娠期。因为DBP对女性生殖系统造成不良影响^[30]并导致性早熟^[31]。因此建议孕前若使用的含有DBP的5-ASA药物的患者换成不含有DBP的5-ASA。激素在妊娠安全用药中属于C级,常用于中重度IBD急性期临床诱导缓解,不作为维持治疗。研究^[32]发现器官移植术后及风湿免疫患者妊娠期间使用糖皮质激素,并未增加胎儿出现先天畸形的风险。Bay Bjørn等^[33]也指出妊娠期间使用糖皮质激素的妇女并不会导致唇腭裂和先天畸形。然而仍有一些研究^[11,34-36]表明激素会导致低体质量儿、早产、胎儿生长迟缓、唇腭裂等问题,但由于研究样本量较小,且患者病情严重程度不同以及其他药物的应用,仍需进一步研究。

此外还发现激素中强的松、强的松龙、甲强龙比长效的地塞米松、倍他米松更安全^[20]。6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤都是嘌呤类似物,在妊娠安全用药中属于D级,临床常应用于IBD的诱导缓解另一类常见药物。2015年通过对312例妊娠IBD患者研究^[37],发现妊娠期间服用巯基嘌呤的患者胎儿畸形率是对照组2.95倍(95%CI: 1.03-8.43)。Akbari等^[38]2013年使用巯基嘌呤治疗的IBD患者出现低体质量儿(OR = 1.01, 95%CI: 0.96-1.06)、早产(OR = 1.67, 95%CI: 1.26-2.20)、先天畸形的(OR = 1.45, 95%CI: 0.99-2.13)。Bröms等^[10]也发现巯基嘌呤不会导致胎儿畸形,但是会导致早产。巯基嘌呤用于稳定期与活动期出现的不良妊娠结局的风险也不同,其中稳定期患者(OR = 2.41, 95%CI: 1.05-5.51),疾病活动期(OR = 4.90, 95%CI: 2.76-8.69),由此可见使用巯基嘌呤不良反应的增加主要与IBD本身病情相关^[20]。由于病情反复会对增加妊娠风险、不良分娩结果等诸多问题,所以建议妊娠的全过程仍继续使用巯基嘌呤。甲氨蝶呤在妊娠安全用药中属于X级,禁止用于妊娠期间IBD的治疗。由于甲氨蝶呤可以长时间存在体内,因此建议至少停药3-6 mo以上再考虑妊娠^[13,20]。服用甲氨蝶呤过程中出现妊娠的患者,应立即停止继续



应用要点
本文较为系统的讲述了患者妊娠期间不同时期药物的选择及治疗, 为患者及临床医生提供指导, 但是关于孕后母乳喂养的安全性问题并未涉及。

图 1 妊娠期间炎症性肠病的管理. 5-ASA: 5-氨基水杨酸类药物.

用药, 并立即补充叶酸制剂, 叶酸可以降低甲氨蝶呤的不良反应^[39]. 对于应用甲氨蝶呤过程中妊娠的患者, 不建议强制终止妊娠, 而应该向产科医师咨询^[20].

生物制剂在妊娠安全用药中属于B级. 应用英夫利昔单抗与未使用组对照研究^[40]发现, 两组CD患者流产率10.0% vs 6.7%, 新生儿并发症发生率6.9% vs 10.0%, 未见明显差异. 对妊娠期间维持英夫利昔治疗的患者进行随访, 发现所有患者生产的新生儿均未出现先天畸形^[41]. 2011年研究^[42]纳入了212例IBD患者与56例健康者, 研究发现应用生物制剂组与健康人组妊娠结果并无差异. 欧洲克罗恩病和结肠炎组织也建议英夫利昔和阿达木均可以用于孕前及妊娠过程^[43]. 正在使用生物制剂的妊娠期IBD女性, 建议使用该方案继续治疗, 必须在评估患者复发低风险的情况下才能停用生物制剂治疗方案^[20,44]. 为减少巯基嘌呤的特异性不良反应^[45-47], 建议未使用过巯基嘌呤而直接开始采用生物制剂方案治疗的妊娠期IBD患者, 应采用生物制剂单药治疗而非联合应用生物制剂和巯基嘌呤类药物^[20].

4 妊娠期活动期IBD的治疗

患者使用5-ASA维持治疗过程若出现轻中度的疾病复发, 建议采用5-ASA口服联合直肠给药尽快诱导症状缓解^[20]. 研究^[48]发现口服联合直肠给药诱导缓解较单独口服5-ASA诱导缓解相比, 无效(RR = 0.65, 95%CI: 0.47-0.91), 且联合使用并未增加药物不良反应. 虽然有研究^[49]指出5-ASA较大剂量使用(≥ 3 g)时, 出现早产的风险也增加, 但考虑到疾病活动状态对孕妇及胎儿的影响, 仍建议口服联合直肠给药. 应用5-ASA或巯基嘌呤维持治疗过程中, 若出现疾病复发, 建议全身应用糖皮质激素诱导缓解或开始使用生物制剂^[20]. 妊娠期IBD患者, 出现糖皮质激素抵抗性复发时, 建议开始生物治疗以尽快诱导症状缓解, 但若此时妊娠已超过37 wk, 分娩是更好的选择^[20]. 权衡胎儿与孕妇的, 多伦多炎症性肠病共识意见^[20]为临床IBD者妊娠期的管理制定方案, 详情如图1.

5 结论

IBD具有反复发作、迁延难愈、好发于生育期等特点, 而受到广泛的关注. 由于疾病活动期

□同行评价

2015年欧洲《多伦多妊娠期炎症性肠病(IBD)管理共识意见》发布, 本文在此共识意见的基础上, 就IBD对妊娠期及妊娠结果影响、妊娠期对IBD的影响以及妊娠期IBD患者活动期、缓解期的治疗策略进行了综述, 这对临床工作中, 针对妊娠期IBD患者的治疗管理、妊娠及妊娠结果的风险评估具有一定的指导意义。

会增加患者不孕率, 增加不良妊娠的风险, 降低药物安全性、增加妊娠期间疾病复发的可能, 因此孕前及整个妊娠期间维持病情缓解十分必要。所有治疗IBD的药物除甲氨蝶呤外均可用于妊娠期间IBD的治疗, 此外对于妊娠期女性而言药物治疗时, 最大的威胁并不是药物的不良反应, 而是疾病的复发。因此为维持或尽快诱导缓解, 多数药物必要时均可用于治疗。具体用药选择是个复杂的问题, 需要结合患者病情、权衡胎儿与孕妇的安全, 制定治疗方案。

6 参考文献

- Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. Current opinion on treatment of inflammatory bowel disease in pregnant women. *Arch Med Sci* 2012; 8: 983-986 [PMID: 23319970 DOI: 10.5114/aoms.2012.32403]
- Winter R, Nørgård BM, Friedman S. Treatment of the Pregnant Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 733-744 [PMID: 26658216 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000625]
- Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221-225 [PMID: 2871190]
- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 847-853 [PMID: 24004045 DOI: 10.1111/apt]
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-1580 [PMID: 16772310 DOI: 10.1136/gut.2005.090316]
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1365-1374 [PMID: 21766164 DOI: 10.1007/s00384-011-1274-9]
- Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekblom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 509-515 [PMID: 20202483 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.014]
- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837 [PMID: 17185356 DOI: 10.1136/gut.2006.108324]
- Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annese V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 501-512 [PMID: 23855425 DOI: 10.1111/apt.12412]
- Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1091-1098 [PMID: 24810137 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000060]
- Hashash JG, Kane S. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; 11: 96-102 [PMID: 27099578]
- Hosseini-Carroll P, Mutyala M, Seth A, Nageeb S, Soliman D, Boktor M, Sheth A, Chapman J, Morris J, Jordan P, Manas K, Becker F, Alexander JS. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 156-171 [PMID: 26558150 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.156]
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1736-1750 [PMID: 18626967 DOI: 10.1002/ibd.20532]
- Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 643-657 [PMID: 20594137 DOI: 10.1586/eci.10.35]
- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-946 [PMID: 9369849]
- Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426-2430 [PMID: 9860403 DOI: 10.1016/S0002-9270(98)00579-6]
- Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23-26 [PMID: 11796867]
- Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hibi S, Kamiya T, Mimura S, Hirayama Y, Morise K, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Sa1240 Appropriate pharmaceutical management is crucial for pregnant women complicated by ulcer active colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 251-252 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)60947-0]
- Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and bio-logic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: S149 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)60561-7]
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734-757.e1 [PMID: 26688268 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003]
- Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8790-8795 [PMID: 25083053 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8790]
- Baggott JE, Morgan SL, Ha T, Vaughn WH, Hine RJ. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J* 1992; 282 (Pt 1): 197-202 [PMID: 1540135]

- 23 Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52-56 [PMID: 6140209 DOI: 10.1136/gut.25.1.52]
- 24 Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1947-1954 [PMID: 17573787 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01355.x]
- 25 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101 [PMID: 21122490 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009]
- 26 Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76 [PMID: 6108894]
- 27 Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD004118 [PMID: 23152224 DOI: 10.1002/146518]
- 28 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]
- 29 Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629 [PMID: 21407190 DOI: 10.1038/ajg.2011.71]
- 30 Asacol (mesalamine), package insert. Warner Chilcott Pharmaceuticals Inc., OH, USA, 2010
- 31 Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 185-189 [PMID: 19270786 DOI: 10.1289/ehp.11766]
- 32 Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055 [PMID: 11374400]
- 33 Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21: 73-80 [PMID: 23011170 DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182491e02]
- 34 Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86: 242-244 [PMID: 10482873]
- 35 Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392 [PMID: 11091360 DOI: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z]
- 36 Plauborg AV, Hansen AV, Garne E. Use of azathioprine and corticosteroids during pregnancy and birth outcome in women diagnosed with inflammatory bowel disease. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106: 494-499 [PMID: 27301563 DOI: 10.1002/bdra.23509]
- 37 Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203 [PMID: 21115547 DOI: 10.1136/gut.2010.222893]
- 38 Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15-22 [PMID: 22434610 DOI: 10.1002/ibd.22948]
- 39 Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614 [PMID: 11096168 DOI: 10.1056/NEJM200011303432204]
- 40 Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392 [PMID: 15571587 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30186.x]
- 41 Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738 [PMID: 15771759 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02405.x]
- 42 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, Spitz B, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846-1854 [PMID: 21830263 DOI: 10.1002/ibd.21583]
- 43 Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-3369 [PMID: 12850341]
- 44 Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1716-1730 [PMID: 26381892 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.055]
- 45 Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission

- in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD000478 [PMID: 27192092 DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub4]
- 46 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]
- 47 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- 48 Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-176; author reply 177 [PMID: 22108446 DOI: 10.1038/ajg.2011.410]
- 49 Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-1108 [PMID: 9845399]

编辑: 马亚娟 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》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)所有作者均审阅过该文并同意发表, 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。

DAB2IP启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘勇

王舰梅, 周铁军, 鲁梦婕, 刘勇, 西南医科大学附属医院病理科 四川省泸州市 646000

张熙曦, 西南医科大学附属医院妇产科 四川省泸州市 646000

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目, No. 150070; 泸州医学院科研基金资助项目, No. 2014QN-047; 泸州医学院附属医院课题基金资助项目。

作者贡献分布: 此课题由王舰梅与刘勇设计; 研究过程由王舰梅、周铁军、张熙曦及刘勇共同完成; 数据分析由鲁梦婕完成; 本论文终稿由王舰梅与刘勇完成。

通讯作者: 刘勇, 副教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 西南医科大学附属医院病理科. ly060316@163.com
电话: 0830-3160996

收稿日期: 2016-05-28
修回日期: 2016-07-13
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-10-08

Construction of a luciferase reporter gene vector containing DAB2IP promoter

Jian-Mei Wang, Tie-Jun Zhou, Xi-Xi Zhang, Meng-Jie Lu, Yong Liu

Jian-Mei Wang, Tie-Jun Zhou, Meng-Jie Lu, Yong Liu, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Xi-Xi Zhang, Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Science Foundation of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province, No. 150070; the Science Foundation of Luzhou Medical College, No. 2014QN-047; and the Science Foundation of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College.

Correspondence to: Yong Liu, Associate Professor,

Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. ly060316@163.com

Received: 2016-05-28
Revised: 2016-07-13
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-10-08

Abstract AIM

To construct and identify pGL3-Basic-DAB2IP-luc vector, a luciferase reporter gene vector containing DAB2IP promoter, and explore the regulatory effect of Snail on the activity of this promoter in gastric cancer cells.

METHODS

The fragment of DAB2IP gene promoter (1000 bp) was amplified by PCR and then cloned into pGL3-Basic-luc vector to obtain pGL3-Basic-DAB2IP-luc vector, which was identified by restriction enzyme digestion, sequencing and biological activity detection. The activity of pGL3-Basic-DAB2IP-luc and the expression of DAB2IP were detected after transfection with pEGFP-C1-Snail in gastric cancer cells.

RESULTS

Luciferase reporter system showed that the luciferase activity was significantly lower in the Snail + pGL3-Basic-DAB2IP-luc group compared to the pGL3-Basic-DAB2IP-luc group and blank group ($P < 0.01$ for both). In addition, the luciferase activity was significantly lower in the pGL3-Basic-DAB2IP-luc group than in the blank group ($P < 0.01$). Real-time PCR and Western blot results showed that mRNA and protein expression of DAB2IP was decreased

■背景资料
胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病趋势呈逐年上升和年轻化趋势。本研究通过构建DAB2IP启动子载体, 探讨转录因子对DAB2IP的转录调控作用, 为DAB2IP参与胃癌的发生和发展的研究提供的实验基础和理论依据。

□同行评议者
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 芦永福, 副教授, 副主任医师, 青海大学附属医院消化科

■ 研究前沿

近年来抑癌基因 *DAB2IP* 参与肿瘤的发生发展的研究成为国内外研究热点, 但对转录因子调控 *DAB2IP* 表达影响胃癌的演进报道较少。本文通过构建 *DAB2IP* 启动子载体, 探讨在胃癌细胞中转录因子调控 *DAB2IP* 表达的分子机制。

in gastric cancer cells after transfection with pEGFP-C1-Snail.

CONCLUSION

The transcription factor Snail inhibits the transcription and expression of *DAB2IP*. The vector pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc has been constructed successfully and its biological activity has been identified, which provides an important tool for further study of the role of *DAB2IP* in transcriptional regulation in gastric cancer.

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

Key Words: *DAB2IP*; Snail; Promoter; Gastric cancer

Wang JM, Zhou TJ, Zhang XX, Lu MJ, Liu Y. Construction of a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3985-3990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3985.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3985>

摘要

目的

构建并鉴定 *DAB2IP* 启动子荧光素酶报告基因载体 pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc, 观察 Snail 在胃癌细胞中对 *DAB2IP* 表达调控。

方法

利用 PCR 法克隆出 *DAB2IP* 启动子序列 (1000 bp), 构建 pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 载体并酶切并测序鉴定。检测转染 pEGFP-C1-Snail 载体对 pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 双荧光素酶活性及对 *DAB2IP* 的表达水平的影响。

结果

荧光素酶报告系统结果显示 Snail+pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 组荧光活性明显低于 pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 组和空白组 ($P<0.01$; $P<0.01$), 此外, pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 组比空白组的荧光活性更低 ($P<0.01$; $P<0.01$)。荧光定量 PCR 和 Western blot 结果显示, 转染 pEGFP-C1-Snail 下调 *DAB2IP* 的 mRNA 和蛋白水平。

结论

转录因子 Snail 抑制 *DAB2IP* 的转录和表达。具有生物活性的 pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 的构建成功为研究 *DAB2IP* 在胃癌中转录调控机制提供了重要的研究工具。

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

关键词: *DAB2IP*; Snail; 启动子; 胃癌

核心提要: *DAB2IP* 是多个信号通路的重要分子开关, 参与细胞内信号调控。通过构建 *DAB2IP* 启动子载体, 在胃癌细胞中验证转录因子 Snail 对 *DAB2IP* 的转录活性和表达水平的影响。

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘勇. *DAB2IP* 启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3985-3990 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3985.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3985>

0 引言

人 DOC-2/*DAB2* 相互作用蛋白基因 (*DAB2IP*) 是最近发现的 RasGAP 家族的一个新成员, 该家族成员通过其共有的 RasGAP 结构域在 Ras 通路发挥信号转导作用^[1,2]。 *DAB2IP* 通过其不同的结构域参与多个信号通路调控有效抑制肿瘤的发生和发展^[3,4]。在多种恶性肿瘤中, *DAB2IP* 广泛参与调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移过程, 并能通过影响肿瘤干细胞的自我更新抑制肿瘤的发展^[4-7]。近年来, 转录因子参与调控下游靶基因, 影响肿瘤的发生和发展备受关注^[8,9]。目前, 研究^[10,11]发现 *DAB2IP* 上游调控受表观遗传学影响, 而有关转录因子参与 *DAB2IP* 表达调控的机制还不明确。为了进一步探讨 *DAB2IP* 在肿瘤调控中的作用, 明确转录因子对 *DAB2IP* 转录和表达的影响, 本实验首先构建了 *DAB2IP* 启动子载体, 软件预测并筛选与 *DAB2IP* 启动子潜在的转录因子, 最后在胃癌细胞中验证转录因子 Snail 对 *DAB2IP* 的转录活性和表达水平的影响。成功构建 *DAB2IP* 启动子载体为 *DAB2IP* 的转录调控研究提供了实验工具, 进一步阐明了 *DAB2IP* 在胃癌发生和发展中的分子机制, 为 *DAB2IP* 成为抗肿瘤药物的新靶点提供理论支持。

1 材料和方法

1.1 材料 人胚肾上皮细胞株 HEK293A 细胞及 AGS、BGC823 细胞为病理科自存; 双荧光素酶报告系统检测试剂盒购自 Promega 公司; DNA 提取试剂盒、DNA Ladder Marker、PrimeSTAR HS DNA-Polymerase、T4 DNA

Ligase、各内切酶、TaKaRa TaqTM购自TaKaRa公司. 质粒提取试剂盒、DNA凝胶回收试剂盒购于DONGSHENG BIOTECH公司. 荧光报告系统检测仪(GloMaxTM 20/20)为Promega产品, 型号为E5331. 双荧光报告载体、pEGFP-C1-Snail实验室自存.

1.2 方法

1.2.1 DNA提取: 取人血液并分离其中白细胞, 用4℃冷冻PBS轻柔冲洗1遍, 然后用0.25%的胰酶裂解, 收集于离心管中, 用4℃冷冻PBS冲洗1遍, 2000 g/min离心5 min, 弃上清, 用200 μL冷冻PBS重悬细胞, 按照基因组DNA提取试剂盒说明提取人基因组DNA.

1.2.2 *DAB2IP*启动子序列扩增: 在Ensembl数据库中, 在线获得*DAB2IP*起始密码子所在序列上游1 kb作为*DAB2IP*的启动子序列, 根据该序列和载体pGL3-Basic酶切位点设计引物. 上游引物(含有酶切位点*Kpn* I): 5'-AAAAGGTACCAGGACAATCCGGATCATGTCA-3', 下游引物(含有酶切位点*Hind* III): 5'-AAAAAAGCTTCCTCTTTTGTATTCATCTG-3'. 取上述人基因组DNA为模板根据PCR说明书进行扩增, PCR产物进行DNA定量, -20℃保存备用.

1.2.3 *DAB2IP*启动序列荧光素酶报告基因表达载体构建: 取上述PCR扩增的*DAB2IP*启动序列和质粒小提的pGL3-Basic载体用*Kpn* I和*Hind* III分别双酶切, 利用凝胶回收试剂盒回收并纯化酶切产物. 将上述制备纯化的*DAB2IP*启动序列与线性化双黏性末端的pGL3-Basic载体片段以5:1摩尔比的比例用T4 DNA连接酶于16℃循环水浴连接反应过夜, 连接产物于60℃灭活10 min后转化至感受态大肠埃希菌DH5α, 经氨苄霉素抗性筛选, 挑取阳性克隆提取重组质粒, 细菌小提、质粒小提, 该产物进行双酶切鉴定.

1.2.4 荧光素酶活性检测: 荧光素酶活性检测将96孔板转染了荧光素酶报告基因的细胞培养上清吸弃, 每孔加裂解液75 μL, 裂解15 min后, 转移至96孔板白板中, 将96孔板置于荧光检测仪中读板, 检测结果分析: 萤火虫荧光素酶F与海肾荧光素酶R发光值的比值(F/R)即为荧光素酶的相对活性. 活性倍数 = (F/R)样品/(F/R)对照, 保存所读取的数据, 做柱状图并进行统计学分析.

1.2.5 荧光定量PCR: *DAB2IP*引物: sense: 5'-CTTGACCATGAACGCGCAGT-3', anti-sense: 5'-ATACTCTCTTTCAGCTGGGTCAGG-3'. Snail引物: sense: 5'-GACCACTATGCCGCGCTCTT-3'; anti-sense: 5'-TCGCTGTAGTTAGGCTTCCGATT-3'; 反应条件: 95℃预变性2 min, 95℃变性30 s, 60℃退火34 s, 72℃延伸34 s, 40个循环; 计算方法: 以Fold_s = 2^{-ΔΔCt}表示实验组与对照组目的基因表达的倍比关系, 公式如下: ΔΔCt = [Ct(目的基因) - Ct(GAPDH)]实验组 - [Ct(目的基因) - Ct(GAPDH)]对照组.

1.2.6 Western blot检测: 将状态良好的细胞用冷PBS洗2次, 加入细胞裂解液反复混匀, 冰上放置20 min. 收集细胞裂解液于EP管, 12000 g离心20 min, 上清收集于-80℃保存. 检测时, 取蛋白溶液冰上融解后, 检测浓度, 以每孔10 μg蛋白上样量, 电压80-100 V进行10%SDS-PAGE电泳分离, 再以100 V, 90 min的条件电转到PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭1 h后, 检测抗体Snail和*DAB2IP*以1:200比例与封闭液混合, 加入膜, 4℃孵育过夜, PBST洗涤3次后, 加入HRP标记的羊抗兔IgG二抗(1:10 000)室温摇床振荡1 h. PBST洗涤3次, 加入ECL发光液曝光.

统计学处理 数据分析均使用SPSS13.0软件包进行统计处理, 所有数值均以3次独立实验的mean±SD表示. 两组间的比较采用双尾不配对学生*t*检验, 多组间的均数比较采用单因素方差分析. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 目的基因PCR扩增结果 以此查找获得*DAB2IP*启动子序列设计引物, 并以人血液提取DNA为模板进行PCR扩增, 扩增产物进行凝胶电泳. 电泳结果显示: 在Marker DL5000的1000 bp左右有1条特异的条带, 这与我们预扩增的*DAB2IP*启动子1000 bp大小一致, 从而证明*DAB2IP*启动子已经扩增成功(图1).

2.2 构建载体pGL3-Basic-*DAB2IP*-luc 载体pGL3-Basic和上述*DAB2IP*启动子PCR产物分别进行*Kpn* I和*Hind* III双酶切, 纯化后进行T4酶连接. 连接产物经过细菌转化、克隆筛选、细菌小提后质粒小提. 小提产物进行酶切, 酶切结果显示, 在单酶切泳道5000 bp以上可见1条带, 在双酶切泳道1000 bp和5000 bp附近分别见到1条带, 这我们的载体和启动子片段

□ 相关报道

前期学者研究已发现*DAB2IP*在多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用, *DAB2IP*作为分子开关通过调控多个信号通路影响肿瘤细胞的增殖、周期、凋亡、迁移和转移. 此外, *DAB2IP*在肿瘤组织中低表达提示患者预后不良. 作者前期研究发现*DAB2IP*在结直肠癌中通过表观调控影响肿瘤细胞的转移. 本研究为进一步研究*DAB2IP*在肿瘤中发挥的作用提供了新方法和新思路.

创新盘点

本研究在转录因子对*DAB2IP*的启动子转录调控方面进行了初步探讨, 成功构建了*DAB2IP*启动子载体, 并首次预测并验证了Snail与*DAB2IP*启动子存在潜在结合, 并从mRNA和蛋白水平检测Snail对*DAB2IP*的表达调控影响。

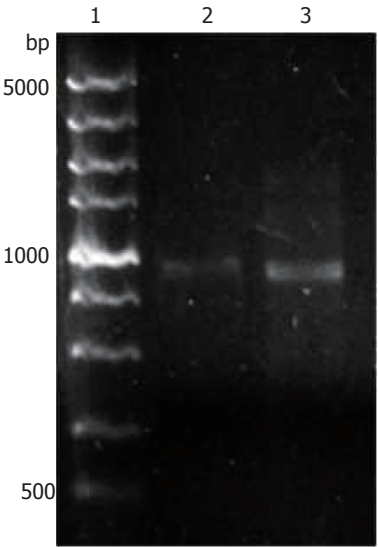


图 1 *DAB2IP*启动子片段电泳结果图. 1: Marker DL 5000; 2, 3: *DAB2IP*启动子片段.

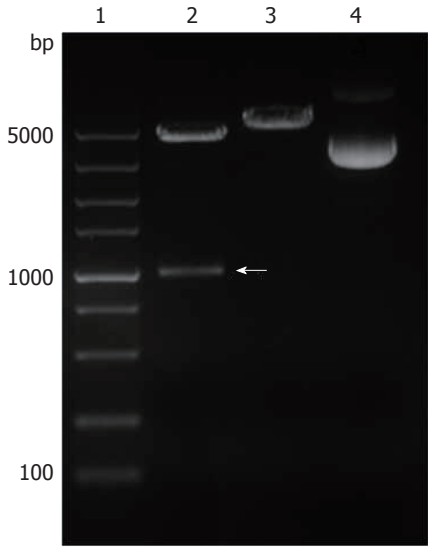


图 2 pGL3-Basic-DAB2IP-luc酶切电泳结果图. 1: Marker DL 5000; 2: pGL3-Basic-DAB2IP-luc双酶切电泳; 3: pGL3-Basic-DAB2IP-luc单酶切电泳; 4: pGL3-Basic-DAB2IP-luc未切电泳. 箭头所指为*DAB2IP*启动子片段.

表 1 软件预测转录因子Snail与*DAB2IP*启动子结合位点

预测软件	预测位置
Consite	151 - 156 bp CACCTG
	321 - 326 bp CAGGTG
TRED	151 - 156 bp CACCTG
	321 - 326 bp CAGGTG
Mapper2	321 - 326 bp CAGGTG

大小一致. 为进一步鉴定质粒序列, 部分质粒进行测序, 测序结果经BLAST比对, 序列完全正确测序, 从而证明pGL3-Basic-DAB2IP-luc构建成功(图2).

2.3 *DAB2IP*上游转录因子预测 利用Mapper2、Consite、TRED 3个常用软件预测*DAB2IP*上游转录因子, 选取最高评分并综合分析可能与*DAB2IP*启动子结合的潜在的转录因子, 综合考虑选择3个软件均评分较高的转录因子Snail作为*DAB2IP*的转录因子. 预测软件预测位置如表1所示.

2.4 检测Snail对*DAB2IP*启动子活性影响 将pGL3-Basic-DAB2IP-luc和pEGFP-C1-Snail载体共同转染至AGS、BGC823及HEK293A细胞后, 荧光素酶报告系统结果显示其荧光活性明显低于单独转染pGL3-Basic-DAB2IP-luc组和空白组($P<0.001$; $P<0.001$), 此外单独转染pGL3-Basic-DAB2IP-luc组比空白组的荧光活性更弱($P<0.001$; $P<0.001$), 表明转录因子Snail能抑制*DAB2IP*启动子的转录活性(图3).

2.5 过表达Snail下调*DAB2IP*表达水平 在AGS和BGC823细胞中分别转染pEGFP和pEGFP-C1-Snail质粒, 荧光定量PCR和Western blot检测发现在两种胃癌细胞中, 与转染pEGFP相比较pEGFP-Snail组*DAB2IP*的RNA和蛋白水平均下调. 由此我们认为转录因子Snail能有效的抑制*DAB2IP*的表达(图4, 5).

3 讨论

细胞信号转导是指位于细胞膜或细胞内的受体受细胞外信号分子的刺激, 通过一系列相关信号转导蛋白的酶促反应, 将生物学信息传递到核内, 诱导相应的基因表达, 引起相关生物学效应的过程. 信号转导通路的异常活化与恶性肿瘤的发生、发展关系密切^[12,13]. 转录因子介导的信号转导通路的异常与肿瘤的发生、演进及预后密切相关. 胃癌的发生和发展是多基因、多步骤的复杂过程, 其中胃癌细胞中基因的转录调控异常在其中发挥着重要的作用^[14].

人*DAB2IP*是最近发现的RasGAP家族的一个新成员^[15]. *DAB2IP*位于9q33.1-q33.3染色体, 包含4个结构域分别为C2结构域、RasGAP结构域、DUF结构域、PH结构域, 其中RasGAP结构域为RasGAP家族的保守结构域^[16]. *DAB2IP*是多个信号通路的重要分子开关, 参与细胞内信号调控^[17,18]. 例如, 文献报道,

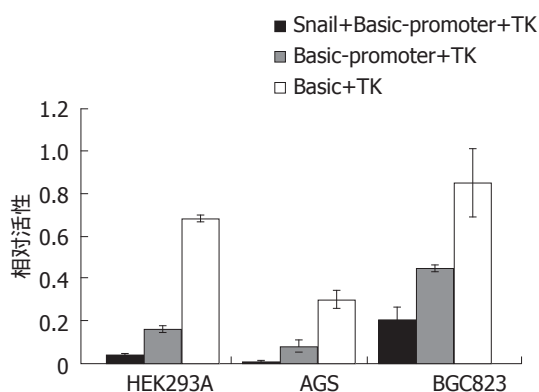


图 3 各组细胞双荧光素酶报告系统相对荧光活性。

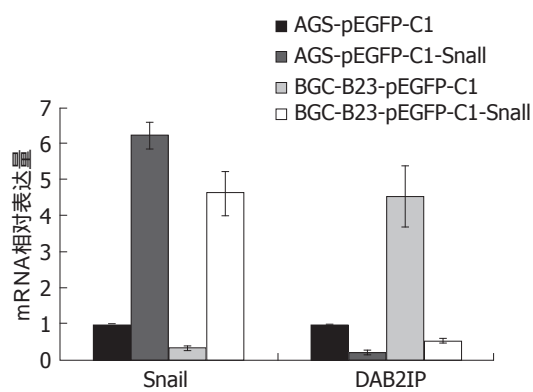


图 4 各组细胞DAB2IP和Snail的mRNA表达水平。

应用要点

首先, pGL3-Basic-DAB2IP-luc的构建成功为DAB2IP转录相关研究提供了重要的实验工具; 其次, 证实Snail参与调控DAB2IP的转录表达, 为DAB2IP参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路。

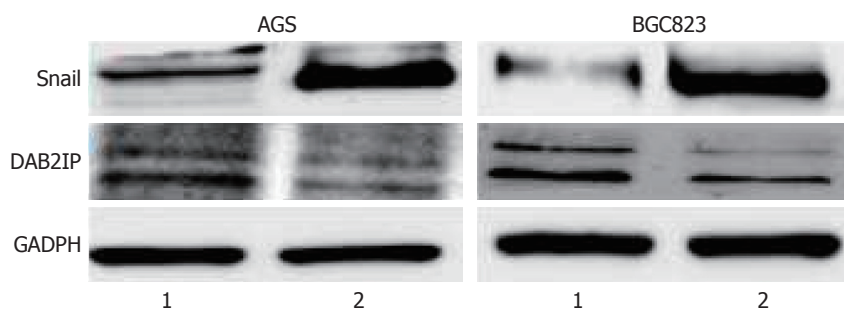


图 5 各组细胞DAB2IP和Snail的蛋白表达水平。1: 转染pEGFP-C1组; 2: 转染pEGFP-C1-Snail组。

EZH2表观沉默*DAB2IP*基因的表达, *DAB2IP*沉默能有效的活化Ras和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路, Ras通路促进前列腺癌原发性肿瘤生长, 而NF- κ B通路则促进其上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的发生和转移^[18]。DAB2IP通过其Ras-GAP结构域, 抑制Ras-Raf-MEK细胞存活信号通路, 抑制前列腺癌细胞生长^[3]; Xie等^[16]发现DAB2IP的表达缺失导致EMT的发生, 促进前列腺癌细胞的转移。DAB2IP调控GSK-3 β - β -catenin信号通路, 通过其C2功能域与PP2A形成复合物促使GSK-3 β 活化, 造成 β -catenin的降解, 进而导致EMT的发生。

DAB2IP肿瘤相关机制研究主要集中在前列腺, 而在胃癌中DAB2IP转录相关研究较少。为进一步明确DAB2IP在胃癌中的转录调控机制, 本实验首先构建并鉴定了*DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体, 通过软件预测可能调控DAB2IP的转录因子, 通过综合分析最终确定Snail与*DAB2IP*启动子潜在结合可能性最大。锌指转录因子Snail属于转录抑制因子Snail超家族, 该家族成员具有相似的结构, 由1个含有4-6个锌指结构域的高度保守的羧基末端和

1个高度可变的氨基末端构成, 各成员间结构上的不同主要表现在中间P-S富集区域。在肿瘤的生长、转移和EMT过程, 转录因子Snail都发挥重要的转录调控作用^[19]。在胃癌中, Snail对细胞间钙黏附蛋白E-cadherin的转录抑制是胃癌细胞发生EMT的重要步骤^[20]。本实验中双荧光素酶实验充分证实了Snail对DAB2IP的转录调控的可靠性, 通过荧光定量PCR和Western blot检测发现Snail抑制DAB2IP的mRNA和蛋白表达。由此我们可以认为: 首先, pGL3-Basic-DAB2IP-luc的构建成功为DAB2IP转录相关研究提供了重要的实验工具; 其次, 证实Snail参与调控DAB2IP的转录表达, 为DAB2IP参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路。

4 参考文献

- Zhang H, Zhang R, Luo Y, D'Alessio A, Pober JS, Min W. AIP1/DAB2IP, a novel member of the Ras-GAP family, transduces TRAF2-induced ASK1-JNK activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 44955-44965 [PMID: 15310755 DOI: 10.1074/jbc.M407617200]
- Maertens O, Cichowski K. An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer. *Adv Biol Regul* 2014; 55: 1-14 [PMID: 24811111]

□ 同行评价

本文实验证据充足, 科学结论较明确, 为参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路, 具有一定的学术价值。

- 24814062 DOI: 10.1016/j.jbior.2014.04.002]
- 3 Xie D, Gore C, Zhou J, Pong RC, Zhang H, Yu L, Vessella RL, Min W, Hsieh JT. DAB2IP coordinates both PI3K-Akt and ASK1 pathways for cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19878-19883 [PMID: 19903888 DOI: 10.1073/pnas.0908458106]
- 4 Liu L, Xu C, Hsieh JT, Gong J, Xie D. DAB2IP in cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 3766-3776 [PMID: 26658103 DOI: 10.18632/oncotarget.6501]
- 5 Yun EJ, Baek ST, Xie D, Tseng SF, Dobin T, Hernandez E, Zhou J, Zhang L, Yang J, Sun H, Xiao G, He D, Kittler R, Hsieh JT. DAB2IP regulates cancer stem cell phenotypes through modulating stem cell factor receptor and ZEB1. *Oncogene* 2015; 34: 2741-2752 [PMID: 25043300 DOI: 10.1038/onc.2014.215]
- 6 Wu K, Liu J, Tseng SF, Gore C, Ning Z, Sharifi N, Fazli L, Gleave M, Kapur P, Xiao G, Sun X, Oz OK, Min W, Alexandrakis G, Yang CR, Hsieh CL, Wu HC, He D, Xie D, Hsieh JT. The role of DAB2IP in androgen receptor activation during prostate cancer progression. *Oncogene* 2014; 33: 1954-1963 [PMID: 23604126 DOI: 10.1038/onc.2013.143]
- 7 Wu K, Xie D, Zou Y, Zhang T, Pong RC, Xiao G, Fazli L, Gleave M, He D, Boothman DA, Hsieh JT. The mechanism of DAB2IP in chemoresistance of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4740-4749 [PMID: 23838317 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0954]
- 8 de Herreros AG, Peiró S, Nassour M, Savagner P. Snail family regulation and epithelial mesenchymal transitions in breast cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 135-147 [PMID: 20455012 DOI: 10.1007/s10911-010-9179-8]
- 9 Lin Y, Dong C, Zhou BP. Epigenetic regulation of EMT: the Snail story. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1698-1705 [PMID: 23888971]
- 10 Smits M, van Rijn S, Hulleman E, Biesmans D, van Vuurden DG, Kool M, Haberler C, Aronica E, Vandertop WP, Noske DP, Würdinger T. EZH2-regulated DAB2IP is a medulloblastoma tumor suppressor and a positive marker for survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4048-4058 [PMID: 22696229 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0399]
- 11 Dote H, Toyooka S, Tsukuda K, Yano M, Ota T, Murakami M, Naito M, Toyota M, Gazdar AF, Shimizu N. Aberrant promoter methylation in human DAB2 interactive protein (hDAB2IP) gene in gastrointestinal tumour. *Br J Cancer* 2005; 92: 1117-1125 [PMID: 15770214 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602458]
- 12 Heldin CH, Lu B, Evans R, Gutkind JS. Signals and Receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: a005900 [PMID: 27037414 DOI: 10.1101/cshperspect.a005900]
- 13 Rosselin G. [Cell surface receptors in digestive epithelial cells]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1989; 50: 447-463 [PMID: 2558608]
- 14 Thiel A, Ristimäki A. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 26-29 [PMID: 22958152 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00979.x]
- 15 Qiao S, Kim SH, Heck D, Goldowitz D, LeDoux MS, Homayouni R. Dab2IP GTPase activating protein regulates dendrite development and synapse number in cerebellum. *PLoS One* 2013; 8: e53635 [PMID: 23326475 DOI: 10.1371/journal.pone.0053635]
- 16 Xie D, Gore C, Liu J, Pong RC, Mason R, Hao G, Long M, Kabbani W, Yu L, Zhang H, Chen H, Sun X, Boothman DA, Min W, Hsieh JT. Role of DAB2IP in modulating epithelial-to-mesenchymal transition and prostate cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2485-2490 [PMID: 20080667 DOI: 10.1073/pnas.0908133107]
- 17 Li X, Dai X, Wan L, Inuzuka H, Sun L, North BJ. Smurf1 regulation of DAB2IP controls cell proliferation and migration. *Oncotarget* 2016; 7: 26057-26069 [PMID: 27036023 DOI: 10.18632/oncotarget.8424]
- 18 Min J, Zaslavsky A, Fedele G, McLaughlin SK, Reczek EE, De Raedt T, Guney I, Strohlic DE, Macconail LE, Beroukhim R, Bronson RT, Ryeom S, Hahn WC, Loda M, Cichowski K. An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB. *Nat Med* 2010; 16: 286-294 [PMID: 20154697 DOI: 10.1038/nm.2100]
- 19 Kao YC, Wu LW, Shi CS, Chu CH, Huang CW, Kuo CP, Sheu HM, Shi GY, Wu HL. Downregulation of thrombomodulin, a novel target of Snail, induces tumorigenesis through epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4767-4785 [PMID: 20713448 DOI: 10.1128/MCB.01021-09]
- 20 Becker KF, Rosivatz E, Blechschmidt K, Kremmer E, Sarbia M, Höfler H. Analysis of the E-cadherin repressor Snail in primary human cancers. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 204-212 [PMID: 17587826 DOI: 10.1159/000101321]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰,
中国人民解放军第455医院消化肿瘤科 上海市 200052

李朝燕, 主治医师, 从事消化系统肿瘤及消化内镜的诊治。

基金项目: 军区医学科技创新课题基金资助项目, No. 15MS025.

作者贡献分布: 此课题由李朝燕、顾剑锋、李明峰共同设计;
病例选择、临床资料整理及数据分析由丁威、席素娟、岳海燕
及熊伟民共同完成; 文章修改由岳海燕与李明峰完成。

通讯作者: 李明峰, 主任医师, 200052, 上海市长宁区淮海西路
338号, 中国人民解放军第455医院消化肿瘤科。
mflee@vip.163.com

收稿日期: 2016-07-14

修回日期: 2016-08-12

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-10-08

Efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer

Zhao-Yan Li, Jian-Feng Gu, Wei Ding, Su-Juan Xi,
Hai-Yan Yue, Wei-Min Xiong, Ming-Feng Li

Zhao-Yan Li, Jian-Feng Gu, Wei Ding, Su-Juan
Xi, Hai-Yan Yue, Wei-Min Xiong, Ming-Feng Li,
Department of Gastroenterology and Medical Oncology,
the 455th Hospital of Chinese PLA, Shanghai 200052,
China

Supported by: Military Medical Science and Technology
Innovation Project, No. 15MS025.

Correspondence to: Ming-Feng Li, Chief Physician,
Department of Gastroenterology and Medical Oncology,
the 455th Hospital of Chinese PLA, 338 Huaihai West
Road, Changning District, Shanghai 200052,
China. mflee@vip.163.com

Received: 2016-07-14

Revised: 2016-08-12

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of locally endoscopic
cytoreductive surgery in the treatment of
advanced gastric cancer in elderly patients as
well as its influence on prognosis.

METHODS

Elderly patients with advanced gastric cancer
were assigned to either a treatment group
to receive locally endoscopic cytoreductive
surgery or a control group to receive best
supportive care. The primary endpoints were
response rate (RR) and overall survival (OS).
The efficacy and safety were evaluated after
four complete courses of locally endoscopic
cytoreductive surgery. Multivariate Cox-
regression analysis was performed to
determine survival trends adjusted for clinical
and demographic factors. Kaplan-Meier
curves were used to assess the differences in
survival time.

RESULTS

A total of 106 elderly patients treated from
January 1, 2010 to December 31, 2015 were
enrolled, including 51 in the treatment group
and 55 in the control group. The overall
response rates of the two groups were 76.5%
and 27.3%, respectively ($P < 0.05$). Cox-
regression analysis suggested that endoscopic
cytoreductive surgery ($P = 0.000$) and tumor size
($P = 0.000$) were independent prognostic factors.
Survival in the control group and treatment
group showed a significant increase in median
OS from 8.384 mo to 12.496 mo ($P = 0.000$).

背景资料

随着老龄化社会的到来, 老年胃癌患者明显增加, 大多数确诊时已属晚期, 同时因老年患者各脏器功能减退, 且多合并各种基础疾病, 仅能够采取保守的治疗方法, 预后极差。因此针对老年晚期胃癌这一特殊患病人群, 亟需要寻找治疗有效且不良反应小的治疗方案。

同行评议者

颜兵, 主治医师, 解放军总医院海南分院

■ 研发前沿

内镜下氩离子凝固术随着内镜技术的发展已相当成熟, 该技术联合瘤体内注射化疗药物在治疗中的应用及如何有效抑制恶性肿瘤生长是今后的研究及探索方向。

The hazard ratio of endoscopic cytorreductive surgery was 0.430 (95%CI: 0.274-0.675). One- and two-year survival rates were 52.8% and 22.9% in the treatment group and 29.1% and 2.8% in the control group, respectively.

CONCLUSION

Locally endoscopic cytorreductive surgery has important value in improving the prognosis of elderly patients with advanced gastric cancer, and it shows survival benefit for advanced gastric cancer and prolongs the OS.

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

Key Words: Advanced gastric cancer; Elderly; Locally endoscopic cytorreductive surgery; Overall survival; Prognosis

Li ZY, Gu JF, Ding W, Xi SJ, Yue HY, Xiong WM, Li MF. Efficacy of locally endoscopic cytorreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 3991-3997 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3991.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3991>

摘要

目的

回顾性分析106例老年晚期胃癌病例, 评价内镜下缩瘤术对老年晚期胃癌预后的影响。

方法

将收集的老年晚期胃癌病例分为采用内镜下缩瘤术治疗的治疗组和仅接受最佳支持治疗的同期对照组, 主要观察指标为有效率和生存期。完成4疗程以上缩瘤术治疗后评估短期疗效及不良反应。采用Cox多因素分析方法, 在基线均衡的条件下比较两组胃癌病例的生存期, Kaplan-Meier法估算中位生存时间。

结果

收集中国人民解放军第455医院消化肿瘤科2010-01-01/2015-06-30诊治的老年晚期胃癌患106例, 治疗组为51例, 对照组为55例, 治疗组和对照组的近期有效率分别为76.5%和27.3% ($P < 0.05$)。Cox多因素回归分析示: 内镜下缩瘤治疗 ($P = 0.000$)、肿瘤大小 ($P = 0.000$) 是影响老年晚期胃癌病例生存期的独立的预后因素, 在组间基线均衡的条件下, 治疗组(51例)的中位生存期较对照组(55例)延长(12.496 mo vs 8.384 mo, $P =$

0.000), 采用内镜下缩瘤治疗的相对危险度: 0.430(95% CI: 0.274-0.675)。治疗组1、2年生存率较对照组明显延长(52.8% vs 29.1%、22.9% vs 2.8%)。

结论

内镜下缩瘤术对晚期胃癌具有较好临床疗效, 可延长老年晚期胃癌患者的生存期, 使其生存获益。

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

关键词: 晚期胃癌; 老年; 内镜下缩瘤术; 生存期; 预后

核心提要: 内镜下缩瘤术是通过胃镜技术, 在内镜直视下对肿瘤病灶精准的切割、烧灼或局部注射抗肿瘤药物等, 以达到最大程度精确的杀灭肿瘤。该方法安全、简单、有效、创伤小、成本低, 可延长患者生存期, 明显改善患者的生活质量。

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰. 内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(28): 3991-3997 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3991.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3991>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 虽然近50年来胃癌的发病率在西方国家呈下降趋势^[1,2], 但仍是第2位最常见的恶性肿瘤, 死亡率在各类肿瘤中居前位, 大多数胃癌确诊时已属晚期, 总5年生存率仅为10%-21%^[3]。随着老龄化社会的到来, 老年胃癌患者明显增加, 但因老年人高龄, 反应慢, 症状多轻微、隐匿, 且多合并心脑血管病等基础疾病, 大多数患者直至出现消瘦、消化道梗阻、贫血、腹部包块等晚期症状, 处于疾病较晚期时才被确诊, 一般情况极差, 失去手术、放化疗等机会, 仅能够采取保守的治疗方法。故针对老年晚期胃癌这一特殊患病人群, 寻找治疗有效且不良反应小的治疗方案尤为重要。我们消化肿瘤科^[4]采用内镜下缩瘤术这一姑息性方法治疗老年晚期胃癌病例106例, 取得了较好的疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军第455医院消化

表 1 老年晚期病例资料描述

特征	分组		P值
	对照组(n)	治疗组(n)	
年龄	65-86	65-83	>0.05
性别			>0.05
男	38	33	
女	17	18	
肿瘤大小(cm)			>0.05
<5	32	29	
>5	23	22	
原发病灶部位			>0.05
贲门/胃底	48	43	
胃体/胃窦	7	8	
组织学类型			>0.05
高/中分化腺癌	13	18	
低分化/黏液腺癌/印戒细胞癌	42	33	

□ 相关报道

张书俊等观察采用内镜下缩瘤术联合深部热疗治疗晚期胃癌患者, 可使瘤体缩小, 血红蛋白升高, 优化全身免疫功能, 最终延长患者生存时间。

肿瘤科自2010-01-01/2015-06-30诊治的无手术指征及术后复发的老年晚期胃癌患者, 所有病例均按卫生部《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断, 经胃镜或手术病理学诊断明确, 依据UICC胃癌TNM分期法临床病理分期为IV期, 收集患者性别、年龄等一般情况, 病灶部位、病例类型、瘤体大小、治疗周期、死亡时间等临床资料, 所有病例入院后行血常规、尿常规、粪常规+OB、肝肾功能、电解质、心电图等常规检查, 要求年龄 ≥ 65 岁, Karnofsky评分 ≥ 60 分, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) ≥ 80 g/L, 白细胞(white blood cell, WBC) $\geq 4.0 \times 10^9$ /L, 中性粒细胞 $\geq 2.0 \times 10^9$ /L, 血小板(blood platelet, PLT) $\geq 80 \times 10^9$ /L, 丙酮酸氨基转移酶 <150 U/L, 总胆红素 <86 μ mol/L, 预计生存期 ≥ 3 mo. 合并有严重的心脑血管疾患、严重肝肾功能不全、术后严重并发症等排除在外, 通过电话、门诊随访、信访等联系方式获取信息。根据纳入排除标准, 共收集老年晚期胃癌病例106例, 年龄为65-86岁, 其中男性71例, 女性35例, 按照患者自愿原则, 分为接受内镜下缩瘤术治疗的治疗组和最佳支持治疗的对照组。治疗组男性33例, 女性18例; 对照组男性38例, 女性17例。所有病例定期行内镜检查、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查评估治疗前后瘤体变化情况, 记录治疗过程中出现的出血、消化系反应、骨髓抑制等不良反应。两组患者具体情况如表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用同期对照研究的方法, 将病例分为治疗组和对照组, 治疗组51例患者采用内镜下缩瘤术, 即内镜下氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)及内镜下瘤体内注射化学药物治疗(局部化疗)。具体如下: 以28 d为1疗程, 第1、15天行APC局部缩瘤后, 同期给予局部化疗, 化疗药物选用奥沙利铂针+5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)。APC治疗: 治疗组术前口服2%利多卡因胶浆局部麻醉, 应用ERBRAPC-300型等离子凝固器, 打开氩气瓶气阀调节气流速度, 以0.3-2.0 L/min为宜, 调整输出功率 >50 W, 治疗深度2-3 mm, 橡胶电极板放置于患者手臂与皮肤直接接触, 治疗顺序为由远及近、逐层烧灼, 最好能够覆盖肿瘤全部, 对于隆起性病灶可采用电凝电切以减轻肿瘤负荷, 胃出口狭窄可同期置入支架解除梗阻。局部化疗: 应用奥沙利铂针50 mg溶于10 mL 5%葡萄糖溶液中及5-Fu 250 mg/10 mL内镜下多点瘤体内注射。采用Olympus GIF-XQ240型内镜及NM-3K型注射针, 根据肿瘤形态及狭窄情况, 对癌灶结节及邻近黏膜的交界处环形注射, 隆起性病灶在中央注射, 恶性溃疡沿基底边缘注射, 每点2-3 mL, 每2 wk注射1次, 2次为1疗程。对照组: 在55例对照组患者中, 仅给予静脉营养支持治疗、中医中药治疗等最佳支持治疗。治疗不少于4疗程。

1.2.2 疗效评价: 所有治疗组病例均完成4疗程及以上内镜下缩瘤术治疗。收集患者血常

创新点

内镜下缩瘤术联合局部瘤体内直接注射化疗药物是一种有效、简便、经济, 既容易接受又可以耐受的治疗方法, 成为治疗晚期胃癌最有效的治疗途径之一。

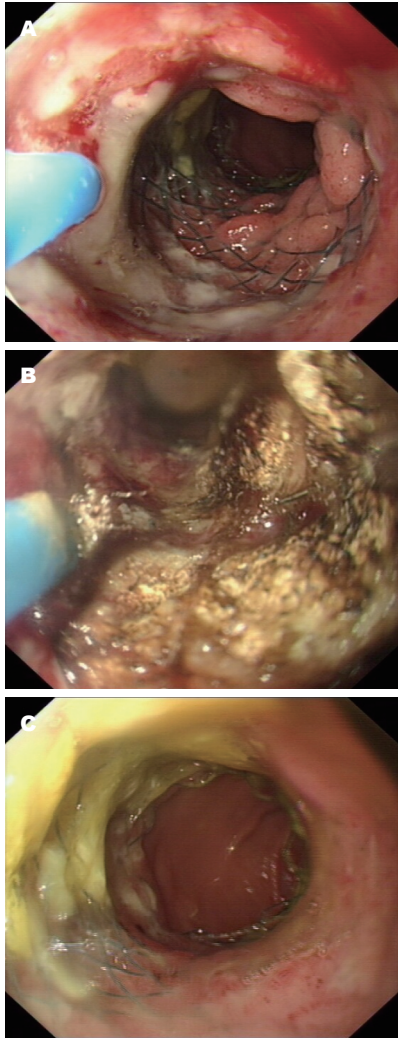


图 1 贲门、贲门下肿块伴狭窄支架置入后缩瘤术治疗前后肿瘤大小变化. A: 治疗前; B: 缩瘤治疗; C: 治疗后4 mo.

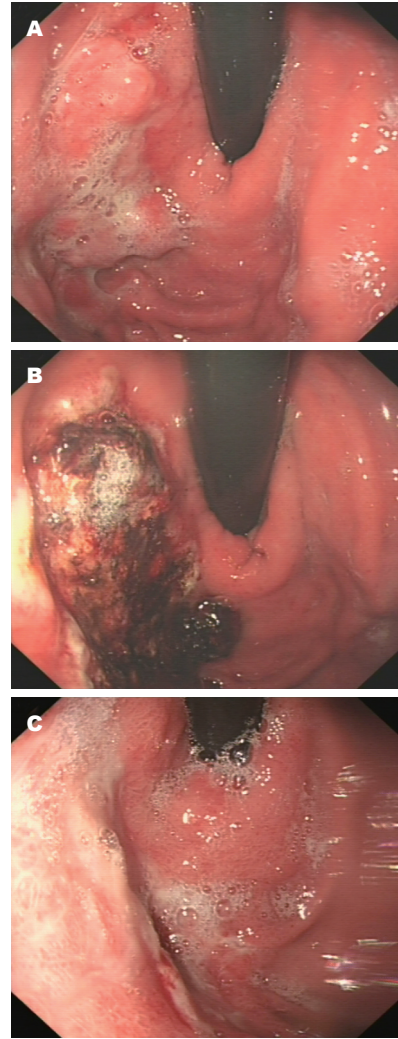


图 2 胃底肿块经内镜下缩瘤术治疗前后肿瘤大小变化. A: 治疗前; B: 缩瘤治疗; C: 治疗后2 mo.

规、肝肾功、肿瘤标志物等检验学指标, CT/MRI、胃镜等检查记录治疗前后瘤体变化, 以胃镜下肿瘤长径和垂直直径的面积表示, 按实体瘤疗效评定标准1.0版进行短期疗效评价, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD). 有效率(RR)为缓解(CR+PR+SD)的病例数占全部可评价疗效病例的百分数. 以中位生存期为主要研究终点观察长期疗效, 计算晚期胃癌患者从胃镜或术后复发等取得病理学诊断日至任何原因的死亡之间的总生存期(overall survival, OS), 并统计1、2年生存率. 不良反应按世界卫生组织分度标准分为0-IV度, 以III-IV度为严重反应.

统计学处理 采用统一表格收集病例, 采用SPSS15.0软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验,

计量资料采用 t 检验, 应用Kaplan-Meier法估算OS, 各因素组间生存分布差异采用Log-rank进行显著性检验. 所有统计分析的显著性水准为 $\alpha = 0.05$. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 短期疗效 治疗组51例患者中, 6例胃出口梗阻患者经内镜下支架置入后, 梗阻情况完全解除, 均能够顺利进食, 症状缓解率100%. 后经多次经电凝电切及APC缩瘤治疗后, 肿瘤病灶明显缩小, 经内镜下局部化疗有效地控制了肿瘤进展(图1, 2), 共有27例(52.9%)患者治疗后瘤体评估达到了客观缓解(CR或PR), 16例(31.4%)SD, 总有效率76.5%. 对照组因未采取有效的治疗措施, 40例PD, 总有效率仅27.3%(表2).

2.2 生存分析 治疗组共51例, 死亡41例, 占

表 2 老年晚期胃癌病例短期疗效评估情况 $n(\%)$

分组	n	CR+PR	SD	PD	RR	P 值
对照组	55	3(5.5)	12(21.8)	40(72.8)	15(27.3)	<0.05
治疗组	51	27(52.9)	16(31.4)	12(23.5)	39(76.5)	<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展; RR: 有效率.

表 3 老年晚期胃癌生存期的COX比例风险模型分析

因子	回归系数(β)	标准误(SE)	统计量Wald值	P 值	相对危险度	95%CI for Exp(β)	
					Exp(β)	Lower	Upper
性别	0.274	0.233	1.385	0.239	1.315	0.833	2.077
原发部位	0.021	0.318	0.004	0.947	1.021	0.548	1.904
病理类型	0.466	0.242	3.703	0.054	1.594	0.991	2.561
缩瘤术	-0.843	0.229	13.506	0.000	0.430	0.274	0.675
肿瘤大小	0.977	0.237	17.048	0.000	2.656	1.670	4.222

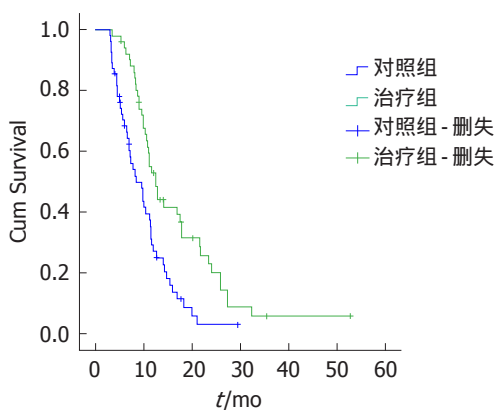


图 3 Kaplan-Meier生存曲线图.

80.4%; 对照组共55例, 死亡47例, 占85.5%. Cox多因素回归分析表明: 内镜下缩瘤治疗($P = 0.000$)、肿瘤大小($P = 0.000$)是影响老年晚期胃癌病例生存期的独立预后因素, 而性别($P = 0.239$)、原发部位($P = 0.947$)、组织学类型($P = 0.054$)均不是影响生存期的独立影响因素(表3). 由于内镜下缩瘤治疗和肿瘤大小均为影响生存期的预后因素, 在该亚组中, 治疗组中肿瘤 >5 cm者有22例(22/51, 43.1%), 对照组组中有23例(23/55, 41.8%), 组间构成比比较无统计学差异($P = 0.523$, χ^2 检验), 因此可以直接比较组间生存情况. 治疗组的中位生存期较对照组延长(12.496 mo vs 8.384 mo, $P = 0.000$, Log-rank 检验, 图3). 采用内镜下缩瘤术的相对危险度: 0.430(95%CI: 0.274-0.675). 治疗组1、2年生存

应用要点

氩离子凝固术通过局部烧灼凝固切割使瘤体缩小, 联合瘤体内直接注射化疗药物可使瘤体内局部药物浓度增加, 直接杀伤肿瘤细胞, 有效减轻肿瘤负荷, 同时对改善局部出现的梗阻、出血等并发症疗效显著, 在提高生活质量的同时达到了延长生存期的目的.

率较对照组明显延长(52.8% vs 29.1%、22.9% vs 2.8%).

2.3 不良反应 106例老年晚期患者均可评价不良反应, 最常见的不良反应是骨髓抑制、周围神经炎及消化系反应, 本试验在治疗过程中未见III、IV度血液学毒性, 治疗组中有5例出现II度WBC降低, 1例出现I度PLT下降, 用药期间给予升白、升PLT等相应处理后该指标恢复正常, 患者均能继续治疗. 少数病例出现周围神经毒性, 嘱患者禁碰冷水, 给予腺苷钴胺等营养神经药物后逐渐好转. 有3例因瘤体过大, 且癌灶表现为溃疡型, 治疗后出现黑便, 其中1例表现为呕血, Hb较前下降, 经抑酸、止血及输血治疗后, Hb较前有所恢复, 无1例因出血而导致死亡.

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 预后极差. 虽然化疗、放疗、免疫、靶向等治疗手段不断增加和更新改进, 较前有了长足进步, 但并未取得突破性进展. 随着无痛胃镜的普及, 内镜下检查及治疗也越来越广泛的应用于临床. 内镜下氩气刀治疗是非接触性内镜下电凝技术, 在临床外科及内镜治疗等领域广泛应用. 我们消化肿瘤科采用氩气刀内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌取得较好疗效, 内镜下评估治疗前后瘤体变化显示治疗组有效率较对照组明显提高, COX多因素分析显示内镜下缩瘤术治疗是

■名词解释

氩离子凝固术治疗: 是通过氩气的离子化将高频能量传递至肿瘤靶组织, 进行局部烧灼凝固切割的方法, 可使浅部的肿瘤组织坏死脱落, 使深部肿瘤产生加热抑瘤效应, 从而对肿瘤组织起到一定的杀伤作用。

延长老年晚期胃癌患者生存期的保护性因素。随着老龄化社会的到来, 老年恶性肿瘤发病率越来越高, 老年胃癌患者在性别构成、临床表现、好发部位、病理类型等方面均与年轻患者不同, 一般多发于贲门、胃底, 分化良好型癌多见^[5], 临床表现以恶心呕吐、黑便、腹胀等局部症状为主, 较晚出现远处转移。手术风险、药物吸收、治疗耐受性均较青年患者差。由于老年群体的特殊性, 目前国际上并没有统一规范的治疗方案, 因此如何结合老年人自身特征、发病特点制定有效合适的方案显得尤为重要。

我们消化肿瘤科采取内镜下缩瘤术这一个体化的治疗方案, 短期疗效上治疗组的有效率较对照组明显提高(76.5% vs 27.3%, $P = 0.000$)。显示缩瘤术可快速缩小瘤体, 减轻局部症状, 有效控制肿瘤的进展及转移。APC通过氩气的离子化将高频能量传递至肿瘤靶组织, 进行局部烧灼凝固切割, 使浅部的肿瘤组织坏死脱落, 使深部肿瘤产生加热抑瘤效应, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长及转移; 肿瘤负荷重时可采用内镜下电凝电切缩小瘤体, 有效缓解局部症状, 避免或延迟了梗阻并发症的发生; 对于已经出口梗阻型患者, 可同时结合支架置入快速缓解梗阻症状^[6], 有效改善患者的营养状况, 为后续治疗打下良好基础; 对于部分溃疡型伴慢性出血的胃癌患者, 氩离子凝固术治疗可将能量传递给肿瘤组织产生凝固作用, 使受损的血管创面凝固, 血管破损处组织形成焦痂而止血, 可有效抑制活动性出血。

化疗尤其是联合化疗是晚期胃癌延长生存期、改善预后的主要手段, 目前国际上以氟尿嘧啶类药物联合紫杉醇或表阿霉素为基础的三药联合方案为晚期胃癌的首选方案^[7-9], 但老年胃癌患者由于年龄的增加, 逐渐衰退的生理功能、合并其他脏器疾病、代偿和免疫能力低下等特殊原因, 往往不能耐受强烈化疗, 多选用奥沙利铂和氟尿嘧啶这些胃肠道肿瘤治疗的经典药物^[10,11]。但仍有一部分老年人对静脉化疗不良反应耐受性差, Repetto等^[12]指出老年患者化疗后出现毒性反应更为常见, 风险更大, 部分甚至因此而产生畏惧及抵触心理。随着内镜治疗技术的发展, 无痛胃镜越来越广泛的应用, 对于这一部分老年人而言, 瘤体内直接注射化疗药物不失为一种有效、简便、经

济, 既容易接受又可以耐受的治疗方法, 该化疗药物除少数溢出进入胃腔外, 大部分存留在局部瘤体组织内, 使瘤体内局部药物浓度增加, 直接杀伤肿瘤细胞, 可有效抑制癌细胞的分裂, 控制癌细胞生长及转移, 使瘤体缩小^[13-15], 成为治疗晚期胃癌最有效的治疗途径之一。本研究中采用APC联合局部瘤体内注射化疗药物, 显示治疗组的中位生存期较对照组延长(12.496 mo vs 8.384 mo, $P = 0.000$), 提示内镜下缩瘤治疗联合局部化疗能够明显延长老年晚期胃癌患者的生存期, 使患者生存获益。同时局部化疗可明显减少不良反应, 本研究在治疗过程中仅少数病例出现周围神经毒性, 仅见 I、II 度 WBC、PLT 下降和轻微的消化系反应。3 例患者出现消化道出血, 在延长内镜下缩瘤术治疗周期后呕血及黑便情况未再出现。

因此, 内镜下缩瘤术具有易耐受、安全、经济、高效的特点, 既考虑到了老年群体的特殊性, 又能够控制肿瘤, 改善局部症状, 减轻化疗的不良反应, 在提高有效率, 改善提高生活质量的同时达到了延长生存期的目的。该方法较适合老年晚期胃癌患者, 因此值得设计更为严谨的对照性临床研究进一步观察及推广。

4 参考文献

- 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]
- La Vecchia C, Rota M, Malvezzi M, Negri E. Potential for improvement in cancer management: reducing mortality in the European Union. *Oncologist* 2015; 20: 495-498 [PMID: 25888268 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0011]
- Yilmaz U, Oztop I, Alacacioglu A, Yaren A, Tarhan O, Somali I. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil and high-dose leucovorin for the treatment of advanced gastric carcinoma as the first-line chemotherapy. *Chemotherapy* 2006; 52: 264-270 [PMID: 16873996 DOI: 10.1159/000094769]
- 胡健, 李明峰, 赵建华, 顾剑锋, 曾玥, 丁威, 李婷婷. 内镜下晚期胃癌缩瘤术联合深部热疗对患者长期生存状况的改善. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2294-2299
- Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 22-26 [PMID: 15609390 DOI: 10.3748/WJG.v11.i1.22]
- 顾剑锋, 丁威, 胡健, 李朝燕, 李明峰. 经内镜放置幽门金属支架联合氩气刀消瘤术对恶性胃出口梗阻的治疗 27 例. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4482-4486
- Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.

- N Engl J Med* 2008; 358: 1965; author reply 1965 [PMID: 18450611 DOI: 10.1056/NEJMc080178]
- 8 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
 - 9 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoecklacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442 [PMID: 18349393 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378]
 - 10 王文玲. 奥沙利铂联合5-Fu/亚叶酸钙治疗进展期胃癌疗效观察. *实用肿瘤杂志* 2004; 19: 76
 - 11 Lin WL, Li DG, Chen Q, Lu HM. Clinical and experimental study of oxaliplatin in treating human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2911-2915 [PMID: 15334700 DOI: 10.3748/WJG.v10.i19.2911]
 - 12 Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003; 1: 18-24 [PMID: 15346996]
 - 13 吴云林, 陈丽娜, 吴巍, 慎睿哲, 陆玮, 马文芳, 蒋慧, 陈颖. 内镜化疗粒子植入缓解进展期胃癌梗阻症状观察. *内科理论与实践* 2007; 2: 265-267
 - 14 刘海鹰, 鲁伟群. 不可切除进展期胃癌的治疗进展. *实用医药杂志* 2007; 23: 2805-2808
 - 15 陈小龙, 黄艳兰. 经内镜局部化学治疗晚期食管癌胃癌疗效分析. *现代消化介入诊疗* 2006; 11: 68-70

□ 同行评价
内镜下肿瘤术联合局部化疗这一方法安全有效, 可显著延长患者生存期. 论文立论新颖, 数据较为完善, 具有临床指导意义.

编辑: 闫晋利 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》正文要求

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

嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例

雷汶璐, 张连峰

■背景资料
嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种以胃肠道中嗜酸性粒细胞浸润为特点的少见疾病。因其临床表现的不典型性, 首诊误诊率持续偏高, 且以往报道的病例数偏低, 故探讨本病的临床特征、诊断依据有重要意义。

雷汶璐, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内二科 河南省郑州市 450052

雷汶璐, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究。

作者贡献分布: 张连峰负责设计及审校; 雷汶璐负责数据分析与论文撰写。

通讯作者: 张连峰, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内二科。

lfzhang91999@126.com

电话: 0371-66862062

传真: 0371-66862062

收稿日期: 2016-07-22

修回日期: 2016-08-11

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-10-08

Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases

Wen-Lu Lei, Lian-Feng Zhang

Wen-Lu Lei, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. lfzhang91999@126.com

Received: 2016-07-22

Revised: 2016-08-11

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical characteristics, diagnosis

and therapy of eosinophilic gastroenteritis (EG) to reduce its misdiagnosis rate.

METHODS

Sixty patients with EG were retrospectively analyzed with regard to clinical manifestations, laboratory tests, auxiliary examinations, endoscopic and pathological examinations, therapy, and prognosis.

RESULTS

The initial misdiagnosis rate was 38.3%. Mucous type is the primary type (85%), and abdominal pain is the primary clinical manifestation (85%). Peripheral eosinophil count increased in 83.3% of EG patients, and bone marrow eosinophil count increased in 75% of EG patients. Endoscopic manifestation of EG was nonspecific, and numerous eosinophilic infiltration in the mucosa can be found by biopsy. Ascitic fluid was an exudate with eosinophils. Curative effects of steroid therapy and non-steroid therapy were good, and the number of eosinophils decreased obviously in patients receiving steroid therapy.

CONCLUSION

Clinical manifestations of EG lack specificity. Allergy history, increased peripheral eosinophil count, and increased bone marrow eosinophil count provide a cue to the diagnosis of EG. A large number of eosinophils in the gastrointestinal mucosa and ascites are key to the diagnosis of EG.

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

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis; Clinical manifestation; Diagnosis; Misdiagnosis

□同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科

Lei WL, Zhang LF. Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3998-4003 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3998.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3998>

摘要

目的

分析嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床特点、诊断、治疗,降低首诊误诊率。

方法

回顾性分析确诊的60例患者的临床表现、实验室检查、辅助检查、内镜及病理检查、治疗及预后情况。

结果

本组患者中首诊误诊率为38.3%,分型以黏膜型(85%)为主,临床表现以腹痛(85%)为主,83.3%患者外周血嗜酸粒细胞增高,75%患者骨髓嗜酸细胞增高,内镜表现无特异性,活检可见大量嗜酸粒细胞浸润;腹水为渗出液,可见大量嗜酸粒细胞;激素治疗与非激素治疗疗效良好,激素治疗组嗜酸粒细胞下降明显。

结论

EG临床表现无特异性,过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义,内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键。

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

关键词: 嗜酸粒细胞性胃肠炎; 临床表现; 诊断; 误诊

核心提要: 本文通过对郑州大学第一附属医院近几年诊治的60例嗜酸粒细胞性胃肠炎患者的病历资料进行回顾性分析发现过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义,内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键。

雷汶璐, 张连峰. 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3998-4003 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3998.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.3998>

0 引言

嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种以胃肠道中嗜酸性粒细胞浸润为特点的少见疾病,多伴有外周血嗜酸性粒细胞数量增多。因其临床表现的不典型性,首诊误诊率持续偏高,且以往报道的病例数偏低,故现将2012-01/2016-05郑州大学第一附属医院收治的60例EG患者进行回顾性分析,重点探讨EG的临床表现、实验室检查、内镜及病理特征,以降低本病的首诊误诊率,达到快速诊断治疗,减轻患者痛苦的目的。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 60例患者中,男33例,女27例,男女比例1.22:1,年龄6-66岁(平均为37.47岁±14.50岁)。诊断均符合Tally标准: (1)有腹痛、腹泻等胃肠道症状; (2)组织病理检查示从食管到结肠的胃肠道有1个或1个以上部位的嗜酸性粒细胞浸润或腹水中有嗜酸粒细胞; (3)除外寄生虫感染和胃肠道以外的嗜酸粒细胞增多的疾病,如嗜酸粒细胞增多症、结缔组织病、克罗恩病、原发性淀粉样变性、肿瘤等^[1]。

1.1.2 分型: 采用Klein分型: (1)黏膜型: 嗜酸性粒细胞仅局限于黏膜层及黏膜下层; (2)肌层型: 嗜酸性粒细胞浸润较深,达肌层,可引起完全性或不完全性肠梗阻; (3)浆膜型: 嗜酸性粒细胞浸润至浆膜层,引起浆膜腔积液,以腹水、盆腔积液最为常见,积液中可见大量嗜酸粒细胞^[2]。本组患者中黏膜型51例(85.0%),浆膜型7例(11.7%),肌层型2例(3.3%)。

1.2 方法 对本组患者的年龄、性别、过敏史、临床表现、实验室检查、辅助检查、内镜及病理检查、治疗及预后情况进行分析。

统计学处理 采用SPSS17.0处理数据,计量资料用mean±SD表示,计数资料用率(%)表示,激素治疗前后采用配对t检验, $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 过敏史 既往有过敏史者19例(31.7%),药物过敏者11例,食物过敏者5例,过敏性皮炎2例,过敏性鼻炎1例。本次发病有明显进食者8例,包括进食海鲜、鸡蛋、火锅等。

2.2 临床表现 EG患者以胃肠道症状为主要表

□研究前沿

在激素、饮食治疗EG的同时,加用抑酸药物治疗是否优于未使用抑酸药物治疗者,仍需进一步探讨。

□相关报道

Rothenberg等认为,某些生物制剂,如IgE单克隆抗体、白介素-5单克隆抗体对本病的治疗有广阔的发展前景,具体疗效有待进一步证实。

■创新亮点

本文样本量大, 对病例的临床特点进行详尽细致的分析, 同时对如何降低首诊误诊率提出具体有效的建议。

表 1 嗜酸粒细胞性胃肠炎患者临床症状与体征

症状与体征	n(%)
腹痛	51(85.0)
腹泻	18(30.0)
腹胀	21(35.0)
恶心、呕吐	20(33.3)
腹水	7(11.7)
发热	2(3.3)
血便	13(21.7)
皮疹	2(3.3)

现, 症状与体征如表1, 腹痛是最常见的症状, 部位无规律性, 上腹痛20例, 剑突下疼痛4例, 脐周痛10例, 下腹痛9例, 全腹痛8例。疼痛性质以阵发性绞痛最常见, 可有持续性隐痛、胀痛。

2.3 实验室检查 本组60例患者白细胞计数($11.89 \times 10^9/L \pm 8.07 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞计数($4.61 \times 10^9/L \pm 6.43 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞比例($28.69\% \pm 22.55\%$); 其中嗜酸粒细胞计数高于正常者50例, 占83.3%; 治疗1 wk症状缓解后, 复查白细胞计数($9.02 \times 10^9/L \pm 3.28 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞计数($1.07 \times 10^9/L \pm 1.49 \times 10^9/L$), 嗜酸粒细胞比例($9.95\% \pm 11.61\%$); 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中44例给予激素治疗, 16例给予非激素治疗, 二者比较如表2。

2.4 辅助检查 28例接受过敏原筛查, 其中25例(89.3%)对鸡蛋、小麦、玉米、大豆、牛奶等食物过敏; 20例接受总IgE检查, 升高者10例(50.0%)。7例浆膜型患者行腹水检查, 均为渗出液, 腹水常规、生化、肿瘤标志物均正常, 病理可见大量嗜酸性粒细胞。32例行骨髓涂片检查, 其中嗜酸性粒细胞增高者24例, 嗜酸粒细胞比例($20.81\% \pm 12.05\%$)。

2.5 胃肠镜及病理检查 本组EG患者中行胃镜检查者57例, 行肠镜检查者41例, 内镜下表现多样, 病变累及部位各不相同, 但病理均可见嗜酸粒细胞浸润, 本组患者内镜异常表现如表3。本组病理示嗜酸粒细胞增多者56例, 多累及胃窦(20例, 占33.3%)、十二指肠(26例, 占43.3%)。单部位嗜酸粒细胞浸润者30例(50.0%), 胃窦11例, 胃体1例, 角切迹1例, 十二指肠13例, 回肠末端3例, 结肠1例; 两个部位受累者19例(31.7%), 胃窦+十二指肠5例, 胃体+十二指肠3例, 十二指肠+回盲部6例, 十二指肠

+结肠2例, 回肠+结肠3例, 3个部位及以上受累者7例(11.7%), 胃窦+十二指肠+回肠4例, 胃窦+十二指肠+回肠+结肠1例, 胃体+十二指肠+结肠1例, 十二指肠+回肠+结肠1例。内镜表现正常而病理见嗜酸粒细胞明显浸润者16例(26.7%), 部位为十二指肠2例, 回肠末端1例, 回盲部4例, 结肠5例, 十二指肠+回盲部1例, 回肠末端+结肠3例。7例浆膜型患者中4例胃肠道黏膜活检未见明显嗜酸粒细胞浸润。

2.6 影像学检查 60例患者均行腹部CT或彩超检查, 行CT检查者41例, 行腹部彩超检查者37例, 表现为胃壁或肠壁增厚15例, 腹水8例, 腹腔淋巴结肿大6例, 肠梗阻1例, 另1例肌型患者行立位腹平片示多发液气平。11例行消化道钡餐造影, 7例正常, 3例示慢性胃炎, 1例示肠易激综合征可能。

2.7 治疗及预后 现有的治疗方法包括饮食对症疗法、激素疗法、抗过敏药物; 本组60例患者中行激素治疗者44例, 其中6例症状较重者首先给予甲强龙针, 40 mg/d, 症状缓解后给予强的松口服; 3例首先给予甲泼尼龙琥珀酸钠针, 40 mg/d, 症状缓解后给予强的松口服; 其余35例均给予激素30-60 mg口服, 后逐渐减量。非激素治疗组中12例给予剔除食物过敏原、抑酸等对症治疗, 4例给予开瑞坦抗过敏、抑酸治疗。接受激素治疗者, 症状在1 wk内有效缓解, 复查结果示嗜酸粒细胞较前明显下降; 未予激素治疗者, 嗜酸粒细胞计数随症状缓解逐渐下降, 但下降较激素组缓慢。随访3-53 mo, 10例复发, 再次给予激素治疗后均得到有效缓解。

3 讨论

EG发病机制尚未明确, 患者发病多与药物、食物中过敏原有关, 引起局部甚至全身变态反应, 选择性累及胃肠道而发病^[3]。本组EG患者既往有过敏史者高达31.7%, 过敏原筛查阳性者89.3%, IgE升高者50.0%, 支持上述观点, 可见过敏史对EG的诊断有提示作用, 同时治疗中为剔除食物过敏原、使用抗过敏药物提供依据, 亦可用于评估治疗及预后。

EG的临床表现多样, 且不具有特异性, 与分型有关^[4]。黏膜型以消化系症状为主, 表现为消化、吸收不良, 常伴腹痛、腹胀、腹泻、呕吐, 偶见便血; 浆膜型以腹盆腔积液为主要表现, 多为渗出液, 也可见血性、乳糜性腹水; 肌

表 2 嗜酸粒细胞性胃肠炎患者激素治疗与非激素治疗比较

分组	激素组(<i>n</i> = 44)	非激素组(<i>n</i> = 16)
性别(男/女)	25/19	8/8
年龄(岁, mean ± SD)	37.82 ± 14.31	36.50 ± 15.45
临床表现		
腹痛	40	11
腹泻	12	6
呕吐	18	2
便血	12	1
临床分型		
黏膜型	38	13
浆膜型	4	3
肌层型	2	
嗜酸粒细胞计数($\times 10^9/L$, mean ± SD)		0
治疗前	5.22 ± 7.02	2.91 ± 4.16
治疗后	1.08 ± 1.51	1.06 ± 1.50
<i>P</i> 值	<0.05	>0.05
疾病复发	8(18.2%)	2(12.5%)

应用要点
过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义。内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键。

表 3 嗜酸粒细胞性胃肠炎患者内镜异常表现

部位	充血、水肿	红斑	糜烂	溃疡	出血	粗糙	隆起	狭窄	息肉	憩室	嗜酸
食管	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃底	1	-	2	-	-	-	1	-	-	-	1
胃体	3	-	5	-	-	-	1	-	-	-	5
胃窦	7	32	7	-	-	2	2	-	-	-	20
角切迹	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
十二指肠球部	11	-	11	3	1	2	2	1	-	1	26
十二指肠降段	9	-	9	1	2	3	1	-	-	-	26
回肠末端	1	-	3	1	1	2	-	-	1	-	11
回盲部	2	-	3	-	1	-	-	-	1	-	11
升结肠	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	9
横结肠	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	7
降结肠	3	-	2	-	-	-	-	-	1	-	7
乙状结肠	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
直肠	4	-	3	-	-	-	-	-	2	-	1
合计	35	32	49	6	5	9	7	1	6	1	126

层型表现为完全性或不完全性肠梗阻, 可伴胃肠出血。肠外表现如嗜酸粒细胞性胆囊炎及肝功损伤也可见报道^[5]。

EG多见外周血嗜酸粒细胞计数增高, 本组10例(16.7%)患者外周血嗜酸粒细胞计数正常, 可见外周血嗜酸粒细胞增高是诊断EG的重要依据, 但不能作为诊断EG的必要条件^[6]。临床上出现胃肠道症状同时伴嗜酸粒细胞增多者, 应考虑EG可能, 行进一步检查明确诊断; 对于原因不明的胃肠道症状, 即使血常规示嗜

酸粒细胞正常亦应考虑EG可能, 尤其是一般对症治疗疗效不佳时。骨髓及腹水检查发现大量嗜酸粒细胞可提示EG可能, 且腹水检查有助于排除胃肠道肿瘤、结核等疾病; 骨髓检查有助于排除恶性淋巴瘤、嗜酸细胞白血病等疾病。

EG内镜表现无特异性, 主要表现为胃肠道黏膜充血水肿、糜烂、溃疡等, 病变部位以胃窦、十二指肠最为常见, 回肠末端亦存在, 考虑小肠亦可受累^[7]。内镜下黏膜活组织病理检查

名词解释

变态反应: 变态反应也叫超敏反应, 是指免疫系统对一些对机体无危害性的物质如花粉、动物皮毛等过于敏感, 发生免疫应答, 对机体造成伤害。

可确诊本病, 食管黏膜活检病理嗜酸粒细胞高于15/hpf, 胃、十二指肠及回肠高于20-30/hpf, 结肠高于20-50/hpf, 即支持EG诊断^[8]。研究^[9]表明, 胃肠道的嗜酸粒细胞常呈局灶性浸润, 在可疑病变处行多点组织活检(至少6点)可提高EG的诊断率。对于考虑EG的患者, 内镜表现正常者亦需行多点活检。对高度怀疑肌层型者, 超声内镜或腹腔镜有助于诊断。有学者认为内镜下黏膜活检对病变累及浆膜的EG患者的临床诊断可能并非必须^[10], 本组有4例浆膜型患者, 内镜活检未见嗜酸粒细胞浸润, 可见浆膜型的诊断主要依据腹水中发现嗜酸粒细胞。

腹部彩超检查对黏膜型、肌层型EG无特殊诊断意义, 在浆膜型EG中可提示腹、盆腔积液。腹部CT检查可见胃肠壁水肿增厚、腹腔淋巴结肿大、肠黏膜皱襞粗大等征象, 其病变检出率较高, 但无特异性^[11], 不能作为诊断EG的依据, 可用于排除胃肠道恶性肿瘤。消化道钡餐造影对EG诊断意义不大。对于怀疑肌层型患者可行腹部X线检查。

激素是治疗EG的有效药物^[12], 可以迅速改善症状, 降低外周血嗜酸粒细胞数量, 一般给予初始剂量15-40 mg/d, 2 wk内症状可得到明显改善, 8 wk后逐渐减量, 3-4 mo内停药^[8]。对于症状较重者可给予甲强龙40 mg/d静滴以迅速缓解症状, 后改为激素口服。停药过快可导致本病复发, 部分患者在逐渐减量过程中也可复发, 对于复发患者应用激素治疗仍有效。文献报道, 其他药物, 如白三烯受体拮抗剂孟鲁斯特、肥大细胞稳定剂色甘酸二钠、抗组胺药酮替芬, 是治疗EG安全有效的药物, 其应用可减少或避免激素的不良反应。某些生物制剂, 如IgE单克隆抗体、IL-5单克隆抗体对本病的治疗有广阔的发展前景^[13,14]。对于症状较轻的患者, 可给予剔除食物中过敏原、抗过敏药物治疗; 对肌层型患者出现肠梗阻时, 首先考虑内科保守治疗, 一般情况下均可缓解, 无效者可行手术治疗^[15]。本组56例患者在其他治疗的同时均给予抑酸治疗, 在激素、饮食治疗中同时使用抑酸药物治疗是否优于未使用抑酸药物治疗者, 仍需进一步探讨。

本组60例患者中有26例(43.3%)在外院被诊断为急性胃肠炎、慢性胃炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、消化性溃疡、缺血性肠病、急性胰腺炎、腹腔感染等疾病, 延长了患者的

就诊时间, 增加了患者的痛苦及经济负担。考虑误诊原因主要有以下几个方面: (1)EG临床表现缺乏特异性; 医生对本病认识不足, 胃肠道症状伴外周血嗜酸粒细胞增多时应考虑本病可能; (2)内镜活检点数及深度不足; 临床医生应及时与胃镜室人员沟通, 对于高度怀疑EG者应行多部位多点活检; (3)腹水检查不全面, 未行腹水细胞学检查; (4)小肠也是受累部位之一, 但目前小肠镜检查尚未普及, 对仅累及小肠的EG易漏诊; (5)超声内镜、腹腔镜检查未普及, 肌层型及浆膜型患者容易漏诊; (6)骨髓穿刺检查有助于诊断, 但检查率不高。故当患者出现腹痛、不明原因腹水、外周血嗜酸性粒细胞升高、特别是一般药物治疗效果欠佳时应考虑本病可能, 行相关检查以明确诊断。

参考文献

- Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432]
- Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* (Baltimore) 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746]
- 曹春水, 吕农华, 何文华, 夏亮, 朱勇. 嗜酸粒细胞性胃肠炎并发性胰腺炎一例报道. *中国全科医学* 2014; 17: 2042-2043
- Teitelbaum JE. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 358-359 [PMID: 15076641 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.024]
- 段丽萍, 吕愈敏, 胡传松, 王爱英, 叶嗣懋, 林三仁. 嗜酸细胞性胃肠炎的临床多样性. *中华消化杂志* 2001; 21: 32-34
- 李静, 王邦茂, 张洁, 姜葵, 方维丽, 程静, 沈阳, 苏帅. 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床分析24例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3760-3764
- Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 158: 3902-3908 [PMID: 9103460]
- 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1957-1959
- Verheijden NA, Ennecker-Jans SA. A rare cause of abdominal pain: eosinophilic gastroenteritis. *Neth J Med* 2010; 68: 367-369 [PMID: 21116030]
- Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 177-198 [PMID: 15833687]
- 陈红莉. 嗜酸粒细胞性胃肠炎16例临床分析. *中国现代医生* 2013; 51: 153-155
- Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139: 418-429 [PMID: 20457157]

- 13 Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 594-601 [PMID: 17765756]
- 14 Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser

- LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PJ, Parkin JM, Gleich GJ. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358: 1215-1228 [PMID: 18344568 DOI: 10.1056/NEJMoa070812]
- 15 王薇, 姜春燕. 嗜酸粒细胞性胃肠炎的临床表现及内镜特点. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 810-814

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



同行评价
本文研究立题有依据, 列入病例诊断规范, 有病理组织和细胞学依据, 设置严谨, 观察全面细致, 结果明确可信, 统计正确, 讨论简洁, 对临床嗜酸粒细胞性胃肠炎的诊治有参考意义。

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/wjcd/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)

血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值

彭雪莲, 田继云, 曹勤

■背景资料

缺血性结肠炎 (ischemic colitis, IC) 作为临床中下消化道出血最常见的病因之一, 其临床症状及体征主要以腹痛、腹泻、血便的“三联征”为主, 而实验室检查方面目前尚无特异性明显的指标。而目前大量研究表明, 缺血修饰白蛋白在急性心脑血管疾病发作时可明显升高。因此进一步研究缺血修饰白蛋白在IC患者中的诊断价值, 以便为临床提供一个简便、无创、敏感性强、特异性强的诊断指标。

彭雪莲, 田继云, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

彭雪莲, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠疾病、炎症性肠病等方向的研究。

基金项目: 上海中医药大学附属普陀医院院级资金资助项目, No. 2013PT077.

作者贡献分布: 彭雪莲与田继云对此文献贡献均等; 曹勤审校。

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科。
caoqin434@sina.com
电话: 021-22233632

收稿日期: 2016-08-02
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis

Xue-Lian Peng, Ji-Yun Tian, Qin Cao

Xue-Lian Peng, Ji-Yun Tian, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Fund of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2013PT077.

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. caoqin434@sina.com

Received: 2016-08-02
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To assess the diagnostic value of serum ischemia-modified albumin for ischemic colitis in order to find a simple, economical and sensitive diagnostic method for this disease.

METHODS

From July 2013 to April 2016, 60 cases of ischemic colitis were diagnosed by colonoscopy. Fifty-eight patients who were hospitalized during the same period but had a normal colonoscopy were included as a control group. After admission, blood serum ischemia modified albumin levels were measured. Statistical analysis was then used to analyze the value of serum ischemia modified albumin in early diagnosis of ischemic colitis.

RESULTS

In 60 patients with ischemic colitis confirmed by colonoscopy, the average level of serum ischemia modified albumin was $12.75 \text{ mg/L} \pm 3.51 \text{ mg/L}$. In 58 patients in the control group, the average level of serum ischemia modified albumin was $0.14 \text{ mg/L} \pm 0.02 \text{ mg/L}$. There was a significant difference in serum ischemia modified albumin level between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum ischemia modified albumin is significantly higher in patients with ischemic colitis than in controls, suggesting that early detection of ischemia modified albumin can be helpful for the early diagnosis of ischemic colitis.

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

□同行评议者

阴赓宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

Key Words: Ischemia-modified albumin; Ischemic colitis; Diagnosis

Peng XL, Tian JY, Cao Q. Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 4004-4007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4004.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4004>

摘要

目的

观察血清缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)对缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者早期诊断的价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法。

方法

收治2013-07/2016-04收治的IC患者60例(IC组), 均经肠镜检查确诊。另收治同期住院时经肠镜检查正常者58例(对照组), 均于入院后抽血检测血清IMA。应用SPSS22.0统计软件分析血清IMA对IC患者早期诊断的价值。

结果

经结肠镜检查确诊的60例IC患者, 血清IMA平均水平为 $12.75 \text{ mg/L} \pm 3.51 \text{ mg/L}$; 正常组患者58例, 血清IMA平均水平为 $0.14 \text{ mg/L} \pm 0.02 \text{ mg/L}$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

血清IMA在IC患者中, 明显高于正常组患者水平, 表明在IC患者早期, IMA可有效早期诊断IC的发生, 简便、经济, 值得临床推广。

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

关键词: 缺血修饰白蛋白; 缺血性结肠炎; 诊断

核心提要: 目前临床中缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)最常用的检查方式是结肠镜检查, 但考虑IC患者发病年龄偏高, 部分患者不能耐受肠镜检查, 故本研究旨在探讨血清缺血修饰白蛋白对IC的诊断价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法, 为临床工作提供指导。

彭雪莲, 田继云, 曹勤. 血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(28): 4004-4007 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4004.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4004>

0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)多由肠系膜上动脉的中结肠动脉、右结肠动脉非闭塞性缺血所致, 少数由微小栓子或血栓形成闭塞性缺血所致。据报道, IC在国外普通人群中的发病率约为4.5-44/10万人年, 而住院患者发病率约为128/10万人^[1,2]。IC为下消化道出血的常见原因之一, 90%以上见于60岁以上患者, 常伴有心脑血管动脉硬化, 如冠心病、心房颤动、高血压、糖尿病等, 多数报道女性较男性多见^[3], 其在临床上早期不易鉴别, 常误诊, 在高龄患者中死亡率较高。目前研究表明, 心脑血管疾病患者发病时的急性缺血状态下, 缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)可明显升高^[4], 本研究从IC的临床表现和发病机制出发, 旨在探讨血清IMA对IC的诊断价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法, 达到早期诊断、早期治疗的目的。

1 材料和方法

1.1 一般资料 收治2013-07/2016-04消化内科收治的IC患者60例(IC组), 均经结肠镜检查确诊。另收治同期住院时经肠镜检查正常者58例(对照组)。

IC组病例诊断标准: 所有患者按老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)^[5]中IC的诊断标准确诊。

病例纳入标准: (1)行相关检查(如心电图、心肌酶、头颅CT等)剔除存在急性心脑血管缺血的患者; (2)肠镜检查均为全结肠检查且临床资料完整。

IC组和对照组病例剔除标准: (1)病史资料不全者; (2)合并冠心病、脑梗塞、心肌梗死、炎症性肠病等疾病者。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 方法 所有患者于入院第1天抽取肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心15 min, 分离血清进行血清缺血修饰蛋白检测。试剂盒使用信汇力的人IMAELISA(DRE10322), 采用双抗体夹心法测定血清IMA水平。

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计处理。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

研究前沿

目前国内外对IC的诊断主要依据肠镜检查, 针对老年且不能耐受肠镜检查者, 缺血修饰白蛋白可为患者及临床提供更快捷、更容易接受, 更敏感的检测指标, 但在临床中普及仍需进一步大范围多中心研究, 以提高对IC的诊断。

相关报道

IC临床表现多样, 发病机制尚不明确, 实验室检查方面仍无特异性明显的标志物, 临床中主要依据肠镜检查。据文献报道, 缺血修饰白蛋白在急性心脑血管疾病的发病中有明显升高, 且缺血修饰白蛋白已被食品及药物管理局批准用于诊断急性心肌梗死。

创新点

本文通过对2013-07/2016-04期间收治住院确诊的IC患者血清缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)的检测, 明确缺血修饰白蛋白在IC发病早期明显升高, 为临床中IC的诊断提供无创、简便的检测指标。

2 结果

2.1 一般情况分析 IC组患者均行肠镜检查, 根据老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)中IC的诊断标准确诊, 并排除急性心脑血管疾病, 其中男性20例, 女性40例, 男女比例为1:2, 年龄57-80岁, 平均为63.48岁±0.28岁。正常组患者均无合并有心脑血管疾病, 且肠镜检查正常, 无溃疡、糜烂、出血等, 其中男性23例, 女性35例, 男女比例为1:1.6, 年龄60-78岁, 平均为67.66岁±0.66岁。两组患者的年龄、性别构成间有均衡性, 无统计学差异, 具有可比性。

2.2 IC组和对照组血清IMA比较 IC组患者血清IMA水平为12.75 mg/mL±3.51 mg/mL, 显著高于对照组的0.14 mg/mL±0.02 mg/mL, 差异有统计学意义($P<0.01$), 说明IC发作时, 在急性缺血状态下, 血清IMA可明显升高。

3 讨论

IC是缺血性肠病最常见的类型, 其最易受累的区域为脾曲, 因其为肠系膜上下动脉的交汇处, 其次为降结肠和乙状结肠。IC的概念最早由Boley在1963年提出, 由Marston等^[6]命名。根据不同的临床表现, Baixauli等^[7]将IC分为可逆性IC、一过性IC、慢性溃疡性IC、狭窄型IC、结肠坏疽及暴发性全结肠炎。因大部分患者有心脑血管硬化基础, 短期内合并有心脑血管事件或手术等诱因, 故其临床表现多样, 症状及体征主要以腹痛、腹泻、血便的“三联征”为主, 而实验室检查方面目前尚无特异性明显的指标, 目前有研究^[8]表明, D-D二聚体在急性IC患者中明显升高, 提示在IC的早期诊断中D-D二聚体可能是比较理想的指标之一。在影像学检查方面, 腹部平片、钡剂灌肠、腹部CT及MRI均对IC无明显的特异性。肠镜作为目前IC最常见的诊断方面, 具有更敏感、直观、且可对病变组织活检, 而受到临床的广泛应用。而在临床实际中IC患者需要在发病48 h内及时就诊行肠镜检查, 且患者多为老年人, 合并有心脑血管疾病, 其对疼痛感觉迟钝, 甚至无法耐受肠镜, 故肠镜在IC的早期诊断中无法得到有效普及。选择性血管造影作为目前诊断IC的金标准, 其存在费用高、有创伤性的缺点, 另外血管造影正常者亦不能排除非血管性闭塞缺血^[6], 故临床上早期不易鉴别, 常误诊, 并且在高龄患者中死亡率较高^[9,10]。

IMA最早在急性心肌缺血发作患者血清中发现, 他的形成可能与白蛋白氨基末端(N末端)的天冬氨酸-丙氨酸-组氨酸序列修饰改变, 导致细胞及内皮外缺氧、酸中毒、自由基损伤。该序列是游离金属钴、铜、镍等离子的结合位点, 当白蛋白在缺血作用下被修饰后, 血清白蛋白与这些离子的结合能力明显下降, 铜离子等从结合位点释放, 再次结合并损伤白蛋白形成IMA, 最终使IMA在缺血后数分钟内明显升高^[4]。

较多研究^[11-14]证实, IMA在急性缺血状态下明显升高, 尤其在急性冠脉综合征中已成为一个较好的早期诊断指标, 并被食品及药物管理局批准用于诊断急性心肌梗死, 而在慢性稳定性心肌缺血者(如稳定性心绞痛患者)指标升高不明显; 亦有研究^[15,16]证实, 在急性脑血管病患者中IMA水平显著高于健康对照组。而在肠道缺血性疾病中有关IMA的研究目前基本尚未开展。

本研究通过对经肠镜检查确诊的正常组和IC组血清IMA比较, 发现IC组血清IMA水平明显高于正常组($P<0.001$), 有统计学差异, 表明血清IMA水平是早期诊断IC的一个高度敏感指标, 因此血清IMA作为一个无创、简便、敏感性高、特异性强的IC临床诊断指标, 在IC患者的早期诊断有指导意义, 达到对IC的早期诊断、早期治疗的目的。

4 参考文献

- Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738 [PMID: 15043513 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x]
- Suh DC, Kahler KH, Choi IS, Shin H, Kralstein J, Shetzline M. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 681-692 [PMID: 17311601 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03250.x]
- Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2009-2015 [PMID: 19089615 DOI: 10.1007/s10620-008-0579-1]
- Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-47 [PMID: 11121100 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2001.01846.x]
- 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议

应用要点

IC临床表现多样, 无特异性高的实验室检测指标, 本文研究表明, 缺血修饰白蛋白在临床中诊断IC方面有一定的价值。

- (2011). 中华老年医学杂志 2011; 30: 1-6
- 6 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]
- 7 Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 920-921, 925-926, 928-930, passim [PMID: 14650467 DOI: 10.3949/ccjm.70.11.920]
- 8 文毅. 血浆D-二聚体检测对缺血性结肠炎的诊断价值分析. *中国全科医学* 2012; 15: 3183-3184
- 9 Assar AN, Zarins CK. Acute mesenteric ischaemia: facts and perspectives. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 686-691 [PMID: 19186606 DOI: 10.12968/hmed.2008.69.12.686]
- 10 Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7302-7308 [PMID: 19109863 DOI: 10.3748/wjg.v14.i46.7302]
- 11 Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 99-104 [PMID: 23400892 DOI: 10.1002/jcla.21569]
- 12 Sokhanvar S, Mellati AO, Mousavinasab SN,

- Taran L, Vahdani B, Golmohammadi Z. Ischemia-modified albumin (IMA) in differential diagnosis of transient myocardial ischemia from non ischemic chest pain. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 612-615 [PMID: 23094902]
- 13 Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 538-541 [PMID: 22936021 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328358a5e9]
- 14 Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res* 2012; 159: 252-264 [PMID: 22424429 DOI: 10.1016/j.trsl.2011.11.002]
- 15 黄经纬, 况卫丰, 洪道俊, 徐文苑, 万琛宜, 吴裕臣. 脑血管病患者急性期血清缺血修饰白蛋白的变化研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2013; 20: 64-65
- 16 Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 216-220 [PMID: 17143006 DOI: 10.1159/000097644]

□名词解释

缺血修饰白蛋白: 白蛋白结合不同的配体后, 成为循环中各种内源性 & 外源性毒性分子的缓冲剂, 从而减少毒性分子作用。当白蛋白接触缺血组织后, 其氨基末端发生改变, 与金属的结合力降低, 形成缺血修饰白蛋白。

□同行评价

本文旨在通过观察IC患者IMA水平, 探讨其相关性 & 临床价值, 有一定的实用价值。

编辑: 马亚娟 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、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响

叶鑫, 周伊燕, 姜秋

背景资料

消化性溃疡属于一种消化内科疾病, 在临床极为常见, 其一个极为重要的并发症就是出血, 严重的情况下患者还会由于具有过多的失血而发生休克, 如果没有得到及时救治, 极易引发多器官功能衰竭, 最终造成患者死亡。现阶段, 临床通常采用给予患者静脉注射质子泵抑制剂的方法来对消化性溃疡出血进行治疗, 途径为对胃酸分泌进行抑制。

叶鑫, 周伊燕, 姜秋, 衢州市人民医院药剂科 浙江省衢州市 324000

叶鑫, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由叶鑫完成; 研究过程由叶鑫、周伊燕及姜秋完成; 试剂提供与数据分析由叶鑫、周伊燕及姜秋完成; 论文写作由叶鑫完成。

通讯作者: 叶鑫, 主管药师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼下2号, 衢州市人民医院病区药房. yeshenge123@sina.com
电话: 0570-3055062

收稿日期: 2016-07-23

修回日期: 2016-08-08

接受日期: 2016-08-16

在线出版日期: 2016-10-08

Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse

Xin Ye, Yi-yan Zhou, Qiu Jiang

Xin Ye, Yi-yan Zhou, Qiu Jiang, Department of Pharmacy, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ye Xin, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Quzhou City People's Hospital, 2 Zhonglou Di, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. yeshenge123@sina.com

Received: 2016-07-23

Revised: 2016-08-08

Accepted: 2016-08-16

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To compare pantoprazole with omeprazole in

patients with peptic ulcer bleeding with regard to hemostasis effect, adverse reactions and relapse.

METHODS

Eighty patients with peptic ulcer bleeding who were treated at our hospital from May 2014 to May 2016 were randomly selected and divided into either a pantoprazole group ($n = 40$) or an omeprazole group ($n = 40$). The number of black stools, vomiting times, amount of bleeding, time to hemostasis, clinical efficacy, adverse events and recurrence were compared between the two groups.

RESULTS

The bleeding at 1 d and 3 d after treatment was significantly less ($P < 0.05$), and the time to hemostasis was significantly shorter in the pantoprazole group than in the omeprazole group ($P < 0.05$). The total effective rate [97.5% (39/40) vs 95.0% (38/40)], the incidence of adverse reactions [25.0% (10/40) vs 22.5% (9/40)] and recurrence rate [0 vs 2.5% (1/40)] did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The hemostasis effect of pantoprazole is better than that of omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding. Pantoprazole is more effective in reducing the amount of bleeding and shortening the time to hemostasis, although there is no significant difference in the incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

同行评议者

雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药理学系

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pantoprazole; Omeprazole; Peptic ulcer bleeding; Hemostasis effect; Adverse reactions; Relapse

Ye X, Zhou YY, Jiang Q. Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 4008-4012 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4008.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.4008>

摘要

目的

比较不同药物对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响。

方法

随机选取衢州市人民医院2014-05/2016-05收治的80例消化性溃疡出血患者,依据治疗方法将这些患者分为泮托拉唑组($n = 40$)和奥美拉唑组($n = 40$)两组,对两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间、临床疗效、不良反应发生情况及复发情况进行统计分析。

结果

治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组($P < 0.05$),出血停止时间显著短于奥美拉唑组($P < 0.05$);两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40),不良反应发生率及复发率之间的差异均不显著($P > 0.05$)。

结论

泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好,更能早期有效减少患者的出血量,缩短患者的出血停止时间,但二者对患者不良反应发生率及复发率的影响之间的差异均不显著。

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

关键词: 泮托拉唑; 奥美拉唑; 消化性溃疡出血; 止血效果; 不良反应; 复发率

核心提要: 泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好,更能早期有效减少患者的出血量,缩短患者的出血停止时间。

叶鑫, 周伊燕, 姜秋. 比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响. 世界华

人消化杂志 2016; 24(28): 4008-4012 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4008.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.4008>

0 引言

消化性溃疡属于一种消化内科疾病,在临床极为常见,其一个极为重要的并发症就是出血,严重的情况下患者还会由于具有过多的失血而发生休克,如果没有得到及时救治,极易引发多器官功能衰竭,最终造成患者死亡^[1].现阶段,临床通常采用给予患者静脉注射质子泵抑制剂的方法来对消化性溃疡出血进行治疗,途径为对胃酸分泌进行抑制^[2].本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血,然后对二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响进行了比较,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取衢州市人民医院2014-05/2016-05收治的80例消化性溃疡出血患者,所有患者入院时均有一定程度的血压下降、四肢湿冷、乏力、呕血等临床症状,均接受胃镜检查,均符合消化性溃疡出血的诊断标准^[3],均知情同意.依据治疗方法将这些患者分为泮托拉唑组($n = 40$)和奥美拉唑组($n = 40$)两组.泮托拉唑组患者中男性25例,女性15例,年龄24-57岁,平均年龄为 41.3 ± 10.3 岁.在疾病类型方面,19例患者为胃溃疡,14例患者为十二指肠球部溃疡,7例患者为复合型溃疡;在溃疡直径方面,33例患者 ≤ 10 mm,7例患者 > 10 mm.奥美拉唑组患者中男性23例,女性17例,年龄25-57岁,平均年龄为 42.1 ± 10.2 岁.在疾病类型方面,18例患者为胃溃疡,13例患者为十二指肠球部溃疡,9例患者为复合型溃疡;在溃疡直径方面,32例患者 ≤ 10 mm,8例患者 > 10 mm.两组患者的一般资料比较差异均不显著($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 首先给予两组患者常规治疗,督促患者禁饮食,为其输血输液,对其水电解质平衡进行维持,并对其进行营养支持等;然后给予泮托拉唑组患者静脉滴注80 mg注射用泮托拉唑(40 mg,河南辅仁药业.批准文号:国药准字H20083941)+100 mL生理盐水,2次/d,3-6 d为1个疗程;给予奥美拉唑组患者静脉滴注40 mg注射用奥美拉唑(20 mg,山东北大高科华泰制药,批准文号:国药准字

□ 相关报道

相关医学学者研究表明,在pH = 7.4的环境中,血小板具有最佳的凝聚状态,血小板凝聚能力随着pH值的降低而降低,当pH < 5.9时,血小板就会完全丧失凝聚功能。

创新点

本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血, 比较二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响。

表 1 两组患者的一般资料比较 (n = 40)

项目	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ ² 值	P值
性别			2.71	>0.05
男	25(62.5)	23(57.5)		
女	15(37.5)	13(32.5)		
平均年龄(岁)	41.3 ± 10.3	42.1 ± 10.2	1.886	>0.05
疾病类型			4.61	>0.05
胃溃疡	19(47.5)	18(45.0)		
十二指肠球部溃疡	14(35.0)	13(32.5)		
混合性溃疡	7(17.5)	9(22.5)		
溃疡直径(mm)			6.25	>0.05
10	33(82.5)	32(80.0)		
>10	7(17.5)	8(20.0)		

H20058494)+100 mL生理盐水, 2次/d, 3-6 d为1个疗程。

1.3 观察指标 治疗后1、3、5 d分别对两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间进行观察和记录, 以对两组患者的止血效果进行判定。同时, 对两组患者的恶心呕吐、腹痛腹泻、头痛头晕、过敏性皮疹、白细胞减少、血尿常规异常、肝肾功能损害等不良反应发生情况及复发情况进行统计。

1.4 疗效评定标准 依据《内科学(第7版)》中消化性溃疡出血疗效标准, 如果治疗后1 d患者的呕血、黑便停止, 没有心悸、头晕, 具有平稳的血压、脉搏, 较少且清的胃管引流, 内镜证实大便隐血转阴, 没有新鲜出血征象, 则评定为显效; 如果治疗后2 d患者的临床症状显著好转, 具有平稳的血压、脉搏, 正常的红细胞比容、红细胞计数等, 大便开始转黄, 则评定为有效; 如果治疗后3 d患者仍然有呕血、黑便, 缺乏平稳的血压、脉搏, 具有鲜红或暗红且不变或较多的胃管引流, 内镜证实有活动性出血, 则评定为无效^[4]。如果出血征象经治疗消失, 但是出血表现又在观察期间出现, 胃镜证实溃疡再次出血, 则评定为复发^[5]。

统计学处理 采用软件SPSS20.0, 两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间采用mean±SD来表示, 组内数据比较采用配对均数t进行检验, 组间数据比较采用t进行检验, 两组患者的临床疗效、不良反应发生情况及复发情况采用率(%)表示, 并用χ²进行检验, 检验标准α = 0.05。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者的一般

资料比较差异均不显著(P>0.05)(表1)。

2.2 两组患者治疗后1、3、5 d的黑便次数、呕血次数、出血量及出血停止时间比较 两组患者治疗后1、3、5 d的出血量均逐渐减少(P<0.05), 但黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05); 治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组(P<0.05), 出血停止时间显著短于奥美拉唑组(P<0.05), 但两组患者的黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05), 治疗后5 d两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量之间的差异均不显著(P>0.05)(表2)。

2.3 两组患者的临床疗效比较 两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40)之间的差异不显著(P>0.05)(表3)。

2.4 两组患者的不良反应发生情况及复发情况比较 两组患者的不良反应发生率25.0%(10/40)、22.5%(9/40)及复发率及0、2.5%(1/40)之间的差异均不显著(P>0.05)(表4)。

3 讨论

消化性溃疡出血是指当基底部血管受到消化性溃疡的累及时, 出血就极易发生, 而如果较大的动脉血管受到消化性溃疡的累及时, 大出血就极易发生。多种内外在因素综合作用引发了消化性溃疡, 现阶段, 临床还没有完全明确其发病病因, 但是相关研究^[6]表明, 消化性溃疡的发生受到过多的胃酸分泌、幽门螺杆菌感染等的直接而深刻的影响。当基底部血管受到消化性溃疡的累及时, 出血就极易发生, 而如果较大的动脉血管受到消化性溃疡的累及时, 大出血就极易发生。有消化性溃疡史的消化性溃疡出血患者占总数的10%左右, 有出血发生

表 2 两组患者治疗后1、3、5 d的黑便次数、呕血次数、出血量及出血停止时间比较 ($n = 40$)

指标	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2 值	P 值
黑便次数(次)				
治疗后1 d	1.1 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.886	>0.05
治疗后3 d	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.2	1.638	>0.05
治疗后5 d	0	0	1.533	>0.05
呕血次数(次)				
治疗后1 d	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	1.476	>0.05
治疗后3 d	0	0	1.440	>0.05
治疗后5 d	0	0	1.415	>0.05
出血量(mL)				
治疗后1 d	162.2 ± 17.7	250.5 ± 25.5	3.182	<0.05
治疗后3 d	13.1 ± 2.3	24.4 ± 4.2	2.776	<0.05
治疗后5 d	1.9 ± 0.1	4.2 ± 1.3	1.397	>0.05
出血停止时间(d)	1.5 ± 0.4	2.4 ± 0.6	4.303	<0.05

应用要点

本研究对实际应用具有较好的指导意义,且在消化性溃疡出血患者的治疗及预后中具有重要的作用。

表 3 两组患者的临床疗效比较 ($n = 40, n(\%)$)

临床疗效	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2 值	P 值
显效	30(75.0)	20(50.0)		
有效	9(22.5)	18(45.0)		
无效	1(2.5)	2(5.0)		
总有效	39(97.5)	38(95.0)	1.32	>0.05

表 4 两组患者的不良反应发生情况及复发情况比较 ($n = 40, n(\%)$)

指标	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2 值	P 值
不良反应			7.78	>0.05
恶心呕吐	2(5.0)	1(2.5)		
腹痛腹泻	2(5.0)	1(2.5)		
头痛头晕	3(7.5)	3(7.5)		
过敏性皮疹	1(2.5)	1(2.5)		
白细胞减少	1(2.5)	2(5.0)		
血尿常规异常	0(0.0)	1(2.5)		
肝肾功能损害	1(2.5)	0(0.0)		
总发生	10(25.0)	9(22.5)		
复发	0(0.0)	1(2.5)	9.24	>0.05

的消化性溃疡患者占总数的10%-25%左右^[7]。消化性溃疡患者出血后可由于具有过多的出血而引发多器官功能衰竭及休克,对患者的生命安全造成严重威胁。因此,临床应该以尽可能快的速度在尽可能短的时间内救治消化性溃疡出血患者。相关研究^[8]表明,机体在消化性溃疡出血后会将凝血系统自动启动,但如果胃液中具有过高的胃酸浓度,那么其就会对血小板聚集进行抑制,从而对血液凝固进行抑制。

相关研究^[9]表明,在 $\text{pH} = 7.4$ 的环境中,血小板具有最佳的凝聚状态,血小板凝聚能力随着 pH 值的降低而降低,当 $\text{pH} < 5.9$ 时,血小板就会完全丧失凝聚功能。从这里我们可以看出,只有保证环境 pH 值 ≥ 6.0 ,才能将血小板凝聚启动。

现阶段, H2受体拮抗剂及质子泵抑制剂作为对胃酸进行抑制的药物在临床得到了广泛应用,其中质子泵抑制剂能够对 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性进行抑制,和H2受体拮抗剂相比,其具有

□ 同行评价

本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血, 然后对二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响进行了比较。文章对基层大夫有一定的帮助

显著较好的胃酸抑制效果。因此, 在治疗消化性溃疡出血患者的过程中, 临床首选质子泵抑制剂^[10]。泮托拉唑、奥美拉唑均属于质子泵抑制剂, 均能够对胃酸分泌进行有效抑制, 提升胃液pH值, 为血小板凝聚及止血提供良好的前提条件, 在消化性溃疡出血的治疗中疗效均较显著^[11]。本研究结果表明, 两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40)之间的差异不显著($P>0.05$); 两组患者的不良反应发生率及复发率25.0%(10/40)、22.5%(9/40)及0、2.5%(1/40)之间的差异均不显著($P>0.05$), 充分说明了泮托拉唑治疗消化性溃疡出血一方面能够有效提高对患者治疗的总有效率, 另一方面较奥美拉唑也不会增加患者的不良反应, 具有一定的有效性和安全性。但是, 二者又是苯并咪唑的衍生物, 由于在苯环上具有不同的烷氧基取代基, 因此虽然具有相似的作用机制, 但是却具有不同的生物利用度, 分别为75%、45%^[12-15]。从这里我们可以看出, 泮托拉唑比奥美拉唑用药后具有更快的起效速度及止血速度。本研究结果表明, 两组患者治疗后1、3、5 d的出血量均逐渐减少($P<0.05$), 但黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著($P>0.05$); 治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组($P<0.05$), 出血停止时间显著短于奥美拉唑组($P<0.05$), 但两组患者的黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著($P>0.05$), 治疗后5 d两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量之间的差异均不显著($P>0.05$), 充分说明了泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间, 且不会增加患者的黑便次数及呕吐次数, 从而有效减轻患者病痛, 改善患者预后, 促进患者早日康复。

总之, 泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间, 值得在临床推广。但是, 二者对患者临床疗效、不良反应发生率及复发率的影响之间的差异均不显著, 值得临床充分重视。

4 参考文献

- 郭陈平. 泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效观察. 海峡药学 2012; 24: 161-162
- 方卫利, 黄富宏, 严明权, 卢小兰. 5种质子泵抑制剂治疗消化道溃疡的成本-效果分析. 中国药业 2012; 21: 39-40
- 韩旭. 奥美拉唑与泮托拉唑治疗消化道溃疡出血的比较. 中国处方药 2012; 33: 73-73
- 张捷先. 不同质子泵抑制剂治疗消化道溃疡出血临床疗效评价. 中国实用医药 2013; 8: 159-160
- 陈淑君. 药物经济学对医院临床药学的指导作用. 中国药物与临床 2011; 11: 1473-1474
- 王广成, 张艳楠, 徐枫. 奥美拉唑镁肠溶片治疗上消化道溃疡出血的疗效及不良反应评价. 中国医药导报 2010; 7: 58-59
- 魏简汇. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡临床效果差异. 中国医药指南 2011; 9: 113-114
- 宋军平, 王科兵, 冯习坤. 奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的经济学探讨. 临床合理用药 2011; 4: 10-11
- 刘小卫. 质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血疗效分析. 当代医学 2011; 17: 150-151
- 吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全. 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24: 796-800
- 王迎昕, 陈锡美, 朱风尚, 韩英, 王邦茂, 周永宁, 詹丽, 王吉林. 注射用尼扎替丁治疗消化性溃疡出血205例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1963-1967
- Lee TH, Lin CC, Chung CS, Lin CK, Liang CC, Tsai KC. Increasing biopsy number and sampling from gastric body improve the sensitivity of rapid urease test in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 454-457 [PMID: 25213078 DOI: 10.1007/s10620-014-3351-8]
- Kanno T, Iijima K, Koike T, Abe Y, Shimada N, Hoshi T, Sano N, Ohyauchi M, Ito H, Atsumi T, Konishi H, Asonuma S, Shimosegawa T. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients. *J Gastroenterol* 2015; 50: 31-40 [PMID: 24531834 DOI: 10.1007/s00535-014-0940-4]
- Asiedu-Gyekye IJ, Edem Kukuia KK, Seidu AM, Antwi-Boasiako C, N'guessan BB, Frimpong-Manso S, Adjei S, Zobi J, Tettey AT, Nyarko AK. Unsweetened Natural Cocoa Powder Has the Potential to Attenuate High Dose Artemether-Lumefantrine-Induced Hepatotoxicity in Non-Malarious Guinea Pigs. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 7387286 [PMID: 27493672 DOI: 10.1155/2016/7387286]
- Trejo-de la O A, Torres J, Sánchez-Zauco N, Pérez-Rodríguez M, Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, Maldonado-Bernal C. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immun* 2015; 21: 706-713 [PMID: 25995217 DOI: 10.1177/1753425915587130]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值

王喜莹, 陈香宇

王喜莹, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王喜莹, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本课题由王喜莹与陈香宇设计; 研究过程、统计分析及论文写作由王喜莹完成; 陈香宇审阅。

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-12
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-12
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To assess the value of AIMS65 risk scoring system

for evaluating the risk of rebleeding and mortality with acute variceal upper gastrointestinal bleeding (AVUGIB) and acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB).

METHODS

Clinical data for 339 acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) patients treated from October 2013 to June 2016 at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University who met the inclusion criteria and had complete information were included. Each patient's score of AIMS65 was calculated. Patients were followed for 30 d after discharge. Death or the prognosis of disease in 30 d after discharge was considered as the clinical study endpoint. The rates of rebleeding and mortality were calculated. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of AIMS65 risk scoring system was calculated to verify its efficiency in evaluating rebleeding and mortality.

RESULTS

With the increase in AIMS65 risk scores, the rates of rebleeding and mortality increased in AUGIB patients. The AUCs of AIMS65 risk scoring system for assessing the rates of rebleeding and mortality in AVUGIB were 0.717 (95%CI: 0.568-0.866, $P < 0.05$) and 0.857 (95%CI: 0.747-0.967, $P < 0.05$), respectively. The AUCs of AIMS65 risk scoring system for assessing the rates of rebleeding and mortality in ANVUGIB were 0.768 (95%CI: 0.652-0.884, $P < 0.05$) and 0.857 (95%CI: 0.733-0.981, $P < 0.05$), respectively.

CONCLUSION

AIMS65 risk scoring system can be used to

■背景资料
急性上消化道出血是临床工作中常见的危重疾病之一, 对其做出迅速、准确的评价, 可以指导下一步治疗, 为挽救患者提供宝贵的时间。

□同行评议者
沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研发前沿

AIMS65评分系统作为一种新型的评分系统, 在临床中应用的经验尚少, 有待进一步验证其临床价值, 以及与其他评分系统的比较。

predict the risk and assess the prognosis of AUGIB, including both ANVUGIB and AVUGIB.

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

Key Words: AIMS65 risk scoring system; Acute variceal upper gastrointestinal bleeding; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Prognosis

Wang XY, Chen XY. Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4013-4018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4013.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4013>

摘要

目的

探讨AIMS65评分系统对急性静脉曲张性上消化道出血(acute variceal upper gastrointestinal bleeding, AVUGIB)及急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)复发率及死亡率的评估价值。

方法

记录郑州大学第一附属医院2013-10/2016-07收治的339例符合研究标准及资料完整的患者的临床资料, 出院后随访30 d, 并将死亡或出院后30 d的疾病转归作为临床研究终点。计算不同患者的AIMS65分值, 并计算复发率及死亡率, 采用受试者工作特征曲线和曲线下面积(area under curve, AUC)分别预测患者复发率及死亡率的准确度。

结果

随着AIMS65分值的增加, 急性上消化道出血的复发率及死亡率相应升高($P<0.05$)。AIMS65评分系统评估AVUGIB复发率和死亡率的AUC分别为0.717(95%CI: 0.568-0.866, $P<0.05$), 0.857(95%CI: 0.747-0.967, $P<0.05$), 而ANVUGIB则为0.768(95%CI: 0.652-0.884, $P<0.05$), 0.857(95%CI: 0.733-0.981, $P<0.05$)。

结论

AIMS65评分系统不仅可以用于ANVUGIB, 也可以用于AVUGIB。

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

关键词: AIMS65评分系统; 急性静脉曲张性上消

化道出血; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 预后

核心提要: AIMS65评分系统作为一种新型的评分系统, 其不仅可以应用于急性非静脉曲张性出血, 也可应用于急性静脉曲张性出血, 但其对非静脉曲张出血的应用价值更大。

王喜莹, 陈香宇. AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4013-4018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4013.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4013>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)系指屈氏韧带以上的消化道, 包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血。根据出血的病因简单地分为静脉曲张性出血(acute variceal upper gastrointestinal bleeding, AVUGIB)和非静脉曲张性出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)。成年人急性上消化道出血每年发病率为100/10万-180/10万^[1], 上消化道出血患者多以呕血、黑便为主要临床表现, 也有以头晕、乏力、晕厥等不典型症状就诊, 如不及时诊治, 有可能危及生命。因此, 对上消化道出血患者必须做出正确、迅速、规范的诊断和治疗。

在2015年我国《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》中强调了预后评估系统对风险及预后评估的重要价值^[2,3], 目前这类评分系统在临床工作中应用比较广泛的有Rockall评分系统和Blatchford评分系统, Rockall评分系统常用于评估患者病死率, 但其需要依靠内镜检查, 所以限制了其广泛应用^[4]。一些学者提出临床Rockall评分系统, 该评分系统仅需计算一些常用指标, 而不需要依靠内镜检查, 现在临床工作被广泛应用^[5]。另外, Blatchford评分系统常应用于消化内镜检查前预判断何种患者需要接受输血、内镜检查或手术等后续干预措施。既往研究^[6]表明, Blatchford评分系统在预测上消化道患者病死率方面与Rockall评分系统准确度相当, 但其在预测输血率、手术率等方面则优于Rockall评分系统。而在我国《2015版急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识》中对于急性上消化道出血则提出了Rockall评分系统、Blatchford

■ 相关报道

既往研究比较AIMS65和Rockall两种评分系统对AUGIB患者死亡和复发的预测能力。也有报道比较Rockall评分系统与Blatchford评分系统对上消化道出血复发率及死亡率的评估。

表 1 患者概况

参数	均数	标准差
年龄(岁)	53.56	15.93
白蛋白(g/dL)	31.18	6.63
INR	1.21	0.58

INR: 国际标准化比值

评分系统和Child-Pugh分级可用于预后的评价。而在2011年由美国187所医院住院患者胃镜前检查的数据所总结出来的AIMS65评分系统^[7], 相对简单并且减少了主观因素的参与, 在一些文献中提出可将其应用于消化道出血的预测中^[8,9], 但在指南均仅将该评分系统应用于急性非静脉曲张性上消化道出血, 而在急性静脉曲张性上消化道出血中研究较少, 其临床有效性尚待更多的研究证明^[10]。因此本研究旨在研究AIMS65评分系统是否可应用于急性静脉曲张性上消化道出血及预测价值, 以指导临床工作。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2013-10/2016-07因急性上消化道出血来郑州大学第一附属医院就诊的患者共339例, 其中ANVUGIB患者187例, 男性107例, 女性80例, 病因为: 急性糜烂出血性胃炎79例, 胃溃疡40例, 胃癌12例, 十二指肠溃疡17例, NSAIDs相关性上消化道出血39例; AVUGIB患者152例, 男性108例, 女性44例, $P=0.294$, 年龄及性别差异无统计学意义。入院时患者表现为呕血和/或黑便症状, 伴或不伴头晕、心悸、面色苍白、心率增快、血压降低等周围循环衰竭症状。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。纳入标准: 所有患者入院时以黑便和/或呕血为主要临床表现, 伴或不伴头晕、心悸、面色苍白、心率增快、血压降低等周围循环衰竭症状。入院后每例患者均需行胃镜检查, 根据胃镜、血常规及粪便常规检查确诊为AUGIB的患者; 排除标准: (1)存在上消化道以外部位的出血, 如呼吸道出血、鼻出血等; (2)由于血液病或其他全身性疾病导致的出血; (3)服用使大便变黑的食物, 影响判断; (4)依从性差, 不能配合治疗或提前出院者。

1.2 方法

1.2.1 收集资料: 对每1例患者入院后的详细资料如临床表现、生命体征(呼吸、脉搏、血压), 实验室检查结果进行归纳、整理, 重点包括血浆白蛋白、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、收缩压、神志改变以及年龄等。AIMS65评分系统: 血浆白蛋白<30 g/dL、INR>1.5、收缩压<90 mmHg、神志改变以及年龄≥65岁者各积1分(表1)。

1.2.2 研究方法: 根据胃镜检查分为静脉曲张性组和非静脉曲张性组, 分别计算两组患者的AIMS65分值, 比较两组患者的复发率和死亡率; 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under curve, AUC), 计算患者复发及死亡的准确度, 当AUC>0.7时, 该评分系统的准确度良好; AUC越接近于1, 该评分系统的参考价值越大。

1.2.3 诊断指标: 复发的诊断指标: (1)再次出现呕血和黑便; (2)血常规检查提示红细胞计数、血红蛋白持续减少, 而网织细胞持续增多; (3)收缩压下降20 mmHg以上或心率增加20次以上; (4)血尿素氮持续升高。死亡的诊断标准: 脑死亡。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分别计算两种情况下复发率及死亡率, 并采用受试者工作特征AUC及其95%CI比较两种不同原因所致的急性上消化道出血的准确度, 组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发率及死亡率比较 不论急性静脉曲张性上消化道出血或急性非静脉曲张性上消化道出血, 随着AIMS65分值的增加, 其复发率逐渐增加, 其死亡率亦逐渐增加, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 AIMS65评分系统预测两组的复发和死亡的准确性 AIMS65评分系统对AVUGIB组患者的复发及死亡进行预测, AUC分别为0.717和0.857, 差异有统计学意义($P<0.05$)。而对ANVUGIB组预测的AUC分别为0.768和0.857, 差异有统计学意义($P<0.05$), 可见其对于死亡的预测价值较高, 相对于静脉曲张性出血, 其对非静脉曲张性出血复发的预测价值更高($P<0.05$)(图1, 表3)。

2.3 AIM评分与预后的关系 急性上消化道出

创新点

本研究提出AIMS65评分系统可以用于急性上消化道出血预后的判断, 其对非静脉曲张应用的价值更大。

应用要点

AIMS65评分系统可以应用于对急性上消化道出血预后的判断, 此评分系统所计算的项目较少, 容易获得, 可以对下一步治疗提供帮助。

表 2 两组复发率及死亡率的比较 *n*(%)

分组	复发率	死亡率	<i>P</i> 值
静脉曲张组(分)			0.00
0	2(0.033)	1(0.017)	
1	3(0.088)	0(0)	
2	4(0.111)	4(0.111)	
3	4(0.19)	8(0.381)	
非静脉曲张组(分)			0.00
0	0(0)	1(1)	
1	4(0.049)	1(0.012)	
2	6(0.092)	2(0.031)	
3	9(0.321)	3(0.107)	

表 3 两组AUC分析比较

预后	静脉曲张组			非静脉曲张组		
	AUC(95%CI)	标准误	<i>P</i> 值	AUC(95%CI)	标准误	<i>P</i> 值
复发	0.717(0.568 - 0.866)	0.076	0.010	0.768(0.652 - 0.884)	0.059	0.000
死亡	0.857(0.747 - 0.967)	0.056	0.000	0.857(0.733 - 0.981)	0.063	0.000

AUC: 曲线下面积.

表 4 两组AIMS65分值与预后的比较

预后	静脉曲张组			非静脉曲张组		
	平均分数	<i>n</i>	标准差	平均分数	<i>n</i>	标准差
未出血	0.91	125	0.984	0.61	151	0.702
复发	1.77	13	1.092	1.57	23	0.992
死亡	2.57	14	0.938	2.31	13	1.109
总计	1.14	152	1.110	0.84	187	0.923

血患者, 随着AIMS65分值的增加, 其预后越差 ($P<0.05$)(表4).

3 讨论

急性上消化道出血是临床上常见并且预后凶险的疾病之一, 对其迅速的做出早期正确的判断, 并对不同的患者采用针对性更强的治疗措施, 如早期给予输血、手术止血、转入ICU等特殊治疗, 避免医疗资源的浪费, 并为挽救患者的生命及改善预后提供宝贵的时间^[11]. 此前临床上存在一些对急性上消化道出血的评价系统, 他们有着各种的临床价值, 但是大多数评价系统需要依靠胃镜检查且计算复杂. 而我国大多数基层地区, 胃镜检查不十分普遍, 而且一些危重患者尚无法行胃镜检查, 因此就限

制了这些评价系统的临床应用. 但是如何早期确定患者疾病的危险程度, 成为临床医师关注的重要问题^[12]. 作为一种新型的评价AUGIB危险程度及预后的评分系统, AIMS65评分系统的优势非常明显, 与临床常用的 Rockall评分和Blatchford评分系统相比, AIMS65评分系统不需要依靠胃镜检查, 仅通过临床观察和一些常用的生化指标(血桨白蛋白、INR、收缩压、神志改变以及年龄)就能够进行危险分级, 这种方式适合于大多数人群, 特别是对那些不能进行内镜窥探或不愿接受内镜窥探而无法进行Rockall分级的患者^[13-15]. 又因为AIMS65评分系统需要观察和检测的项目较少, 可以更少能缩短抢救时间, 使在更短的时间内评估出患者的危险程度, 其对疾病的治疗和预后都是

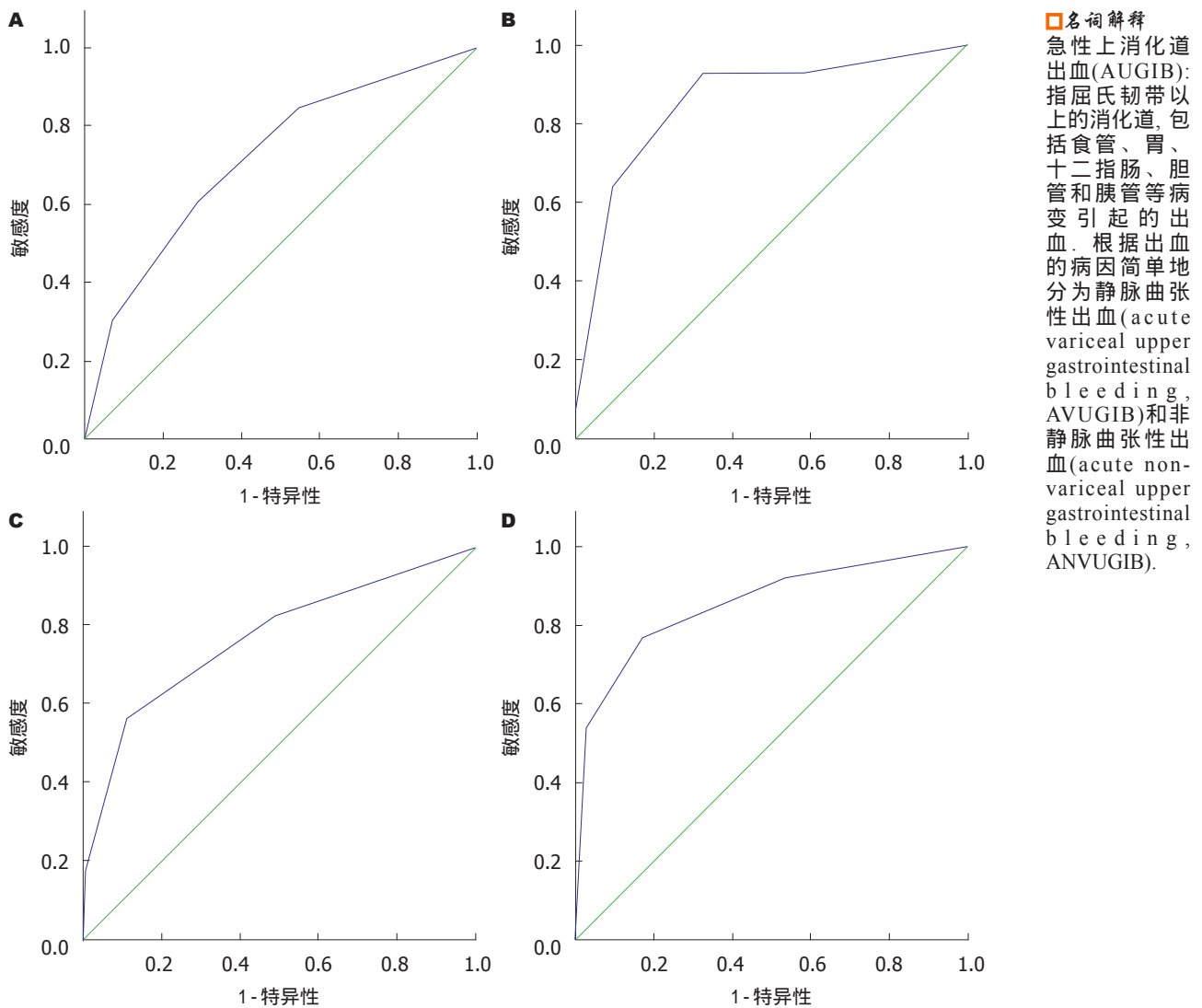


图1 复发与死亡的ROC曲线. A, B: 静脉曲张组(A: 复发; B: 死亡); C, D: 非静脉曲张组(C: 复发; D: 死亡).

至关重要的, 从这一层面来讲, AIMS65更能够体现出其在临床方面的应用价值.

复发率是影响AUGIB预后的主要危险因素之一, 本研究应用AIMS65评分系统预测AUGIB患者的复发率, 结果显示: 静脉曲张组AUC(95%CI): 0.717(0.568-0.866), 而非静脉曲张组AUC(95%CI): 0.768(0.652-0.884)>0.7, 说明该评分系统对于预测复发率有一定的价值. 而以往研究表明, 在临床上常用的Rockall评分系统及Blatchford评分系统, 评估复发率为AUC分别为0.682(0.601-0.764), 0.734(0.656-0.811)^[14], 综合以往研究显示在预测复发率上Blatchford评分系统与AIMS65评分系统价值相当, 均优于Rockall评分系统. 而在预测死亡率方面, 本研究表明AIMS65评分系统对于非静脉曲张组的AUC(95%CI): 0.857(0.733-0.981), 而对于静脉曲张组的

0.857(0.747-0.967), 其预测的准确度基本相同. 而Rockall评分系统及Blatchford评分系统评估死亡率的AUC(95%CI)分别为0.815(0.716-0.914)和0.731(0.607-0.855)^[14], 可见AIMS65评分系统对于死亡率的预测价值高于以往的评分系统, 接近极限值1, 说明AIMS65评分体系能够对死亡接近完全预测, 证明了该评分体系的价值. 此外, 本次研究还对未出血、复发及死亡患者的AIMS65的分值进行比较, 结果表明死亡患者的分值明显高于未出血患者, 复发患者的评分也明显高于未出血患者, 证明了该评分体系在预测再出血率和死亡率方面的稳定性. 国外有研究报道称, AIMS65评分系统在预测患者复发方面有很高的价值, 这与本次研究结果基本相符. 也有报道通过比较AIMS65和Rockall两种评分系统对AUGIB患者死亡和再出血的预测能力, 结果表

同行评价

本文探讨了AIMS65评分系统对AVUGIB和ANVUGIB复发率和死亡率的评估价值, 对于指导临床判断急性上消化道再出血及对病情评估有一定价值。

明这两种体系预测能力相当^[15], 与本研究结果不符, 可能与本研究样本量较少有关。本次研究对这3种评分体系的预测能力进行比较, 发现在预测死亡率方面AIMS65评分系统的准确性较高。对于两种不同原因引起的消化道出血, AIMS65在对非静脉曲张性上消化道出血的预测价值高于静脉曲张性上消化道出血, 尤其表现在其对于复发率的预测方面上, 并且随着AIMS65分值的增加, 其预后是越来越差的。

总之, AIMS65评分系统不仅可以应用于非静脉曲张性上消化道出血, 也可以应用于静脉曲张性上消化道出血, 其对复发及死亡方面准确度良好, 而且该评分系统简单、实用, 在临床应用方面, 价值很高, 是一种有效地对AUGIB患者进行危险度分级的工具, 临床应用前景较好^[16-18]。本研究着重研究了该评分系对两种不同原因引起的消化道出血在复发及死亡方面的评估评价, 但在住院天数、是否需手术治疗、转至IUC治疗、输血率等方面仍需要进一步研究。

参考文献

- 1 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. 中国急救医学 2015; 35: 865-873
- 2 中华内科杂志编委会, 中华医学杂志编委会, 中华消化杂志, 中华消化内镜杂志编委会, 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华消化杂志 2015; 35: 793-798
- 3 许勤, 胡乃中, 刘衡, 崔小玲, 许建明. 急性非静脉曲张性上消化道出血风险评估的临床研究. 中华消化杂志 2010; 30: 828-831
- 4 Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7779-7785 [PMID: 17203520 DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7779]
- 5 邵颖, 魏晟, 谭漫红, 王俊雄, 李鹏, 张澍田. 完整Rockall和临床Rockall危险评分对老年急性非静脉曲张性上消化道出血评估价值. 临床内科杂志 2014; 31: 737-740
- 6 Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, Ashley D, Mowat C, Cahill A, Gaya DR, Thompson E, Warshaw U, Hare N, Groome M, Benson G, Murray W. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 470-475 [PMID: 21707681 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04747.x]

- 7 Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, Travis AC, Saltzman JR. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 551-557 [PMID: 23357496 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.022]
- 8 缪青, 陈世耀. 急性消化道大出血的快速诊断和处理对策. 中华医学杂志 2015; 95: 1553-1554
- 9 Gaduputi V, Abdulsamad M, Tariq H, Rafeeq A, Abbas N, Kumbum K, Chilimuri S. Prognostic Value of AIMS65 Score in Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 787256 [PMID: 25587269 DOI: 10.1155/2014/787256]
- 10 Masaoka T, Suzuki H. Does the AIMS65, a new risk score for upper gastrointestinal bleeding, work in Japan? *Dig Endosc* 2014; 26: 331-332 [PMID: 24754239 DOI: 10.1111/den.12224]
- 11 Simon TG, Travis AC, Saltzman JR. Initial Assessment and Resuscitation in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 429-442 [PMID: 26142029 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.006]
- 12 Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
- 13 Yaka E, Yılmaz S, Doğan NÖ, Pekdemir M. Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 22-30 [PMID: 25556538 DOI: 10.1111/acem.12554]
- 14 Chandra S. AIMS65 score predicts short-term mortality but not the need for intervention in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 381-382 [PMID: 23867377 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.034]
- 15 钱洁, 陈怡, 仲敏, 吕利雄, 朱长清. Rockall与Blatchford评分系统评估急性上消化道出血的比较研究. 胃肠病学 2011; 16: 644-648
- 16 Thandassery RB, Sharma M, John AK, Al-Ejji KM, Wani H, Sultan K, Al-Mohannadi M, Yakooob R, Derbala M, Al-Dweik N, Butt MT, Al-Kaabi SR. Clinical Application of AIMS65 Scores to Predict Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Clin Endosc* 2015; 48: 380-384 [PMID: 26473120 DOI: 10.5946/ce.2015.48.5.380]
- 17 Jung SH, Oh JH, Lee HY, Jeong JW, Go SE, You CR, Jeon EJ, Choi SW. Is the AIMS65 score useful in predicting outcomes in peptic ulcer bleeding? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1846-1851 [PMID: 24587662 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1846]
- 18 Boyapati R, Majumdar A, Robertson M. AIMS65: a promising upper gastrointestinal bleeding risk score but further validation required. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14515-14516 [PMID: 25339841 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14515]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎症细胞因子变化

田海贞, 喻德林

田海贞, 杭州市余杭区妇幼保健院儿科 浙江省杭州市 311100

喻德林, 黄石市中心医院消化内科 湖北省黄石市 435000

田海贞, 主治医师, 主要从事儿科方面工作.

作者贡献分布: 本文主要由田海贞完成; 研究过程由田海贞与喻德林完成; 试剂提供与数据分析由田海贞与喻德林完成; 本文写作由田海贞完成.

通讯作者: 田海贞, 主治医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区人民大道359号, 杭州市余杭区妇幼保健院儿科.
tianhaizhen3111@sina.com
电话: 0571-86224052

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-08-10
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral Bifidobacterium quadruple chip

Hai-Zhen Tian, De-Lin Yu

Hai-Zhen Tian, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

De-Lin Yu, Department of Internal Medicine, Huangshi Central Hospital, Huangshi 435000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hai-Zhen Tian, Attending Physician, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District, 359 People's Avenue, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. tianhaizhen3111@sina.com

Received: 2016-06-30

Revised: 2016-08-10

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To explore the clinical effects of oral viable Bifidobacterium quadruple chip in children with persistent and chronic diarrhea, in order to provide a reference for future clinical treatment of this disease.

METHODS

One hundred and twenty children with persistent and chronic diarrhea treated from June 2013 to June 2015 were randomly divided into either an observation group or a conventional treatment group. The conventional group received conventional treatment, while the observation group received oral viable Bifidobacterium quadruple chip on the basis of conventional treatment. Clinical effectiveness, time to diarrhea disappearance, hospitalization time, and inflammatory cytokines were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the conventional treatment group (93.3% vs 73.3%, $P < 0.05$). The times to fever remission, vomiting disappearance, abdominal pain relief, diarrhea disappearance, and hospital stay were significantly lower in the

背景资料

迁延性与慢性腹泻是小儿中比较常见的疾病之一, 对小儿的生长发育具有重要的影响. 临床中对于小儿迁延性与慢性腹泻的治疗多以抗生素进行处理, 但是长期应用会起到恶性循环的作用, 因此, 加强对迁延性与慢性腹泻的治疗在临床中具有重要的意义.

同行评议者

王春荣, 副主任医师, 济南市疾病预防控制中心

■ 研究前沿

小儿迁延性与慢性腹泻的治疗一直是临床医师们关注的重点, 而采取肠道微生态环境是治疗该病的关键。双歧杆菌四联活菌片是临床中一种治疗腹泻的有效药物, 本次研究重点分析其临床作用。

observation group than in the conventional treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-4 and interferon- γ significantly improved compared with those before treatment in both groups, and the improvement was statistically better in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Oral administration of viable Bifidobacterium quadruple chip in children with persistent and chronic diarrhea can significantly improve clinical effectiveness, reduce the levels of inflammatory cytokines, and shorten the length of hospital stay.

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

Key Words: Persistent diarrhea; Chronic diarrhea; Bifidobacterium quadruple chip

Tian HZ, Yu DL. Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral Bifidobacterium quadruple chip. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4019-4023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4019.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i28.4019>

摘要

目的

探讨双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性腹泻与慢性腹泻治疗中的应用效果, 为以后临床治疗该病提供参考依据。

方法

收集医院2013-06/2015-06小儿迁延性与慢性腹泻患儿, 共计120例。按照随机数字表法分观察组与常规组, 常规组应用内科常规方法治疗, 观察组在常规治疗基础上应用双歧杆菌四联活菌片, 对两组临床治疗有效率、止泻时间和住院时间以及炎性细胞因子变化进行对比观察。

结果

观察组治疗总有效率明显高于常规组 (93.3% vs 73.3%), 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显的低于常规组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组白介素4、干扰素- γ 均较治疗前明显改善, 观察组优于常规组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观

察组与常规组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论

小儿迁延性与慢性腹泻患儿应用双歧杆菌四联活菌片治疗效果明显, 提高患者的临床治疗有效率。同时, 双歧杆菌四联活菌片在减轻炎性细胞因子作用与缩短患者的住院时间方面具有明显的优势。

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

关键词: 迁延性腹泻; 慢性腹泻; 双歧杆菌四联活菌片

核心提要: 双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性与慢性腹泻患者治疗中有较好的应用效果, 可以改善患者肠道内环境, 提高机体的免疫力。同时, 双歧杆菌四联活菌片在缩短患者临床症状持续时间方面有明显的作用。

田海贞, 喻德林. 口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎性细胞因子变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4019-4023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4019.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i28.4019>

0 引言

小儿迁延性与慢性腹泻在临床中比较常见, 对患儿的生活质量与学习造成极大的影响。长期疾病的影响, 很容易引起患儿的身体抵抗力降低, 出现呼吸道的反复感染和营养不良, 从而导致生长发育受阻^[1]。临床中对于腹泻的治疗多以对症处理, 但是对于迁延性与慢性腹泻临床中尚无统一的治疗标准, 治疗重点在于提高患者临床整体疗效, 并改善生活质量^[2]。因此, 临床研究中双歧杆菌四联活菌片在迁延性与慢性腹泻患儿治疗中的应用效果进行分析, 旨在提高小儿迁延性与慢性腹泻的临床治疗效果, 分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-06/2015-06在杭州市余杭区妇幼保健院治疗的迁延性与慢性腹泻患儿, 共计120例。且均符合诸福棠主编《实用儿科学》中关于迁延性腹泻与慢性腹泻的诊断标准^[3], 年龄均在6岁以下, 且病程时间在2 wk以

表 1 观察组与常规组患者治疗总有效率对比 ($n = 60$)

分组	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	32	16	8	4	56(93.3)
常规组	20	14	10	16	44(73.3)
χ^2 值					6.238
P 值					<0.05

表 2 观察组与常规组患儿临床症状恢复时间与住院时间对比 ($n = 60$, mean \pm SD, d)

分组	退热时间	呕吐恢复时间	腹痛缓解时间	止泻时间	住院时间
观察组	1.4 \pm 0.3	2.3 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3	3.5 \pm 0.8	7.5 \pm 0.5
常规组	2.5 \pm 0.4	4.9 \pm 1.1	2.6 \pm 0.5	4.6 \pm 0.9	11.5 \pm 1.5
t 值	3.507	4.128	3.361	4.725	6.034
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

■ 相关报道

小儿迁延性与慢性腹泻的治疗在临床中已经有较多的报道,多数认为改善患者肠胃环境,对提高临床治疗效果具有重要的作用。本次研究也重点阐述双歧杆菌四联活菌片在改善小儿迁延性与慢性腹泻患者临床症状方面的作用,并提高临床治疗效果。

上. 排除伴有心肝肾肺等系统疾病和出现严重脱水以及全身中毒症状患儿。将其按照随机数字表法分为观察与常规两组,各60例。观察组男性36例,女性24例,患儿年龄1-6岁,平均3.6岁 \pm 0.4岁。病程时间2-25 wk,平均10.2 wk \pm 1.2 wk。病情程度:轻度15例,中度33例,重度12例。常规组男性37例,女性23例,患儿年龄1-6岁,平均3.5岁 \pm 0.5岁。病程时间3-27 wk,平均10.9 wk \pm 1.0 wk。病情程度:轻度16例,中度34例,重度10例。性别、年龄和病情程度以及病程时间方面两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。消旋卡多曲(生产批号:20100812,生产单位:江苏正大丰海制药有限公司);双歧杆菌四联活菌片(生产批号:20060302,生产单位:杭州龙达新科生物制药有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患儿均给予常规治疗,包括合理的饮食、纠正患者水电解质紊乱情况,静脉营养支持治疗。同时,给予口服消旋卡多曲,剂量为1.5 mg/kg, 3次/d。观察组在此基础上给予双歧杆菌四联活菌片治疗,1岁以下患儿剂量为0.25 g, 1-3岁患儿剂量为0.5 g, 3-6岁患儿剂量为1.0 g, 3次/d。两组患者均连续治疗10 d,观察其治疗效果。

1.2.2 观察指标: (1)治疗总有效率: 依据《中国腹泻病诊断治疗方案》中的疗效标准进行评估^[4],分为4个等级。痊愈: 临床症状与体征均完全消失,连续3次大便的细菌学检查显示为阴性;显效: 治疗后临床临床症状与体征均消失,

腹泻次数在4次以下;好转: 患儿临床症状与体征明显地告诉,大便次数减少,但是在4次以上;无效: 治疗后临床症状与体征无任何的改善,甚至出现恶化。临床治疗中痊愈率、显效率 and 好转率之和为总有效率; (2)临床症状恢复时间,包括退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间; (3)住院时间; (4)治疗前后炎性细胞因子变化,包括白介素4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)两项指标; (5)治疗前后免疫功能指标变化,包括CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理,计量数据mean \pm SD表示, t 检验,计数资料(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗总有效率比较 经过两组总有效率对比分析,观察组治疗总有效率93.3%,常规组治疗总有效率73.3%,观察组明显高于常规组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 临床症状恢复时间与住院时间观察 通过两组症状恢复时间与住院时间的数据对比分析,观察组患儿退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显的低于常规组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 治疗前后炎性细胞因子变化 治疗前两组患儿IL-4、IFN- γ 比较无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组IL-4、IFN- γ 均较治疗前明显改善,观察组优于常规组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

创新点

本次研究重点对双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性与慢性腹泻治疗中的应用效果进行探讨, 且从其作用机制方面进行深入分析, 了解到双歧杆菌四联活菌片在改善患儿临床症状与体征方面有显著的优越性。

表 3 观察组与常规组患者治疗前后炎性细胞因子指标变化 (n = 60, mean ± SD, pg/mL)

分组	时间	IL-4	IFN-γ
观察组	治疗前	253.5 ± 32.6	22.4 ± 7.4
	治疗后	94.8 ± 11.6	51.6 ± 9.5
常规组	治疗前	261.7 ± 33.5	21.6 ± 8.0
	治疗后	115.6 ± 12.5	40.5 ± 9.3

IL-4: 白介素; IFN-γ: 干扰素-γ.

表 4 两组患儿治疗前后免疫功能变化 (n = 60, mean ± SD)

分组	时间	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	41.5 ± 4.8	35.4 ± 4.2	1.2 ± 0.3
	治疗后	47.8 ± 5.1 ^a	33.2 ± 3.6	1.5 ± 0.3 ^a
常规组	治疗前	40.4 ± 4.7	35.1 ± 4.4	1.2 ± 0.3
	治疗后	42.1 ± 4.9 ^{ac}	33.1 ± 3.5	1.2 ± 0.2 ^{ac}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 观察组.

2.4 治疗前后免疫功能变化 治疗前两组患儿CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后观察组与常规组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比较差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

迁延性与慢性腹泻在儿科属于常见疾病之一, 很容易造成小儿营养不良, 影响其生长发育. 研究^[5,6]显示, 迁延性与慢性腹泻患儿的年龄相当比较小, 其免疫功能并不健全, 很容易导致肠道菌群的失调, 加之受到各种外界因素的影响, 很容易引起肠道微生态的紊乱. 同时, 腹泻患儿其肠道微生态的紊乱, 加重病原菌的侵袭与定植, 从而形成恶性循环^[7], 对其生活质量具有重要的影响. 因此, 临床中加强对迁延性与慢性腹泻患儿的治疗在临床中具有重要的作用. 临床中对于迁延性与慢性腹泻的治疗常常给予微生态调节剂治疗, 目的是减轻应激性反应而降低肠道细菌的滋生, 最终改善患者临床症状与体征, 提高其身体的免疫力^[8].

双歧杆菌四联活菌片是临床中治疗腹泻的常见药物, 主要是由粪肠球菌、双歧杆菌、蜡芽芽孢杆菌以及嗜酸乳杆菌所组成, 对调节患者肠道微生态平衡有着显著的作用, 并纠正肠道紊乱的菌群, 对肠道有较好的保护作用^[9,10]. 研究^[11,12]显示, 双歧杆菌四联活菌片可以有效促进肠道的正常吸收与蠕动, 在人体内发酵为

乙酸与乳酸, 大大地促进肠道菌群的平衡. 通过此次的临床研究分析显示, 临床中对于迁延性与慢性腹泻患儿在常规治疗基础上应用双歧杆菌四联活菌片治疗具有较好的临床疗效, 且极大地提高患者治疗总有效率. 数据显示, 观察组治疗总有效率达到了93.3%, 明显的高于常规组的73.3%, 差异有统计学意义. 另外, 研究还显示, 双歧杆菌四联活菌片可以更好的改善患者肠道内环境, 并减轻炎性因子的作用. IL-4是临床中比较常见的促炎性细胞因子, 尤其在迁延性与慢性腹泻患儿中呈现高表达, 而IFN-γ属于一种比较有效的抗病毒生物活性物质, 对机体有较好的免疫调节作用, 而在迁延性与慢性腹泻患儿中呈现低表达. 双歧杆菌四联活菌片的应用可以极大地提高患者的机体免疫能力, 从而促使IL-4与IFN-γ表达情况得到改善, 有效的提高临床疗效^[13]. 同时, 这种药物在治疗过程中可以缩短患者临床症状与体征的消失时间. 主要是由于双歧杆菌四联活菌片可以有效地和肠黏膜上皮细胞特异性的结合, 极大的避免有害病原菌的侵袭. 同时, 双歧杆菌四联活菌片可以抑制多种病原菌繁殖, 最终提高临床治疗整体效果^[14,15]. 临床数据还显示, 双歧杆菌四联活菌片治疗后患儿的退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显缩短. 主要是由于双歧杆菌四联活菌片可以改善肠道内环境, 极大的促

应用要点

本文在临床中具有较好的应用价值, 尤其对以后小儿迁延性与慢性腹泻的治疗有较好的指导作用. 同时, 临床中应用双歧杆菌四联活菌片在小儿患者中的应用也有较好的指导作用。

进有益菌的快速生长, 从而极大的改善腹泻的临床症状与体征, 最终缩短了住院时间。

总之, 小儿迁延性与慢性腹泻患儿应用双歧杆菌四联活菌片治疗可以减轻炎性细胞因子作用, 并缩短住院时间, 提高临床疗效, 临床应用价值高, 值得应用与推广。

4 参考文献

- 1 吴立新, 张声生. 双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效及血清中IL-6、IL-17表达影响研究. 重庆医学 2013; 42: 1703-1705
- 2 王新文, 刘存英. 苍苓止泻口服液联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿非感染性腹泻. 吉林中医药 2015; 35: 910-913
- 3 卢光全, 李儒贵. 双歧杆菌四联活菌片预防小儿抗生素相关性腹泻疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 692-695
- 4 康清. 双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效观察. 吉林医学 2015; 36: 1084-1085
- 5 刘存英, 郎永军, 王新文, 汪春兰, 霍艳花, 杨志梅, 张志平. 双歧杆菌四联活菌片联合甘草锌颗粒佐治小儿秋季腹泻临床研究. 中国妇幼保健 2014; 29: 2812-2813
- 6 周新伟, 夏建新. 思连康治疗小儿迁延性与慢性腹泻疗效观察. 中华全科医学 2013; 11: 741-742
- 7 王丽花. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗

- 小儿急性腹泻疗效观察. 中国基层医药 2012; 19: 405-406
- 8 吴立强, 陈建平, 何念海. 布拉酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 重庆医学 2015; 44: 4349-4351, 4354
- 9 李国伟, 张贵锋. 独脚金联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿消化不良. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2256-2258
- 10 Scoville SD, Mundy-Bosse BL, Zhang MH, Chen L, Zhang X, Keller KA, Hughes T, Chen L, Cheng S, Bergin SM, Mao HC, McClory S, Yu J, Carson WE, Caligiuri MA, Freud AG. A Progenitor Cell Expressing Transcription Factor ROR γ t Generates All Human Innate Lymphoid Cell Subsets. *Immunity* 2016; 44: 1140-1150 [PMID: 27178467 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.007]
- 11 贺一薇, 张先华, 杨曼琼, 张亮, 陈敏. 微生态制剂联合小儿康治疗儿童迁延性腹泻机制研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 6710-6713
- 12 陈静. 微生态制剂联合锌制剂治疗小儿迁延性腹泻病后血清及结肠灌洗液相关指标的评价. 海南医学院学报 2015; 21: 1542-1544, 1547
- 13 张小明. 四联活菌联合思密达治疗小儿过敏性腹泻的观察. 吉林医学 2015; 36: 2078-2079, 2080
- 14 左晓峰. 蒙脱石散、双歧三联活菌散、丙种球蛋白三联治疗小儿迁延性慢性腹泻. 儿科药学杂志 2012; 18: 21-23
- 15 刘玉玲. 双歧杆菌活菌与蒙脱石散联合在小儿腹泻治疗中的近期疗效分析. 中国妇幼保健 2012; 27: 2060-2061

名词解释

迁延性腹泻: 病程在2 wk-2 mo, 慢性腹泻: 病程>2 mo, 国外把两者合一起统称迁延性腹泻;
细胞因子: 一组多肽类细胞调节物质的总称, 包括白细胞介素、干扰素、生长因子、细胞刺激因子、肿瘤坏死因子等。

同行评价

本文在临床中具有较高的应用价值, 目的明确, 观点鲜明, 且内容上具有较强的科学性与先进性, 值得应用推广。

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

先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

■背景资料

先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)是非常罕见的先天性疾病, 是幽门畸形中的一种。

袁晓艳, 黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

袁晓艳, 副主任医师, 主要从事胃肠动力疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文写作由袁晓艳完成; 黄颖秋提供胃镜资料并修改。

通讯作者: 袁晓艳, 副主任医师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院; 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. yuanxiaoyan1978@163.com
电话: 024-42215138

收稿日期: 2016-08-16

修回日期: 2016-08-22

接受日期: 2016-08-29

在线出版日期: 2016-10-08

Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Yan Yuan, Associate Chief Physician, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. yuanxiaoyan1978@163.com

Received: 2016-08-16

Revised: 2016-08-22

Accepted: 2016-08-29

Published online: 2016-10-08

Abstract

Congenital double pylorus (CDP) is an extremely

rare congenital disease in which both the prosopyle and apopyle are intercommunicated with the gastric antrum and duodenal bulb. The pylorus of CDP is composed of normal mucous epithelium, the lamina propria, and the muscularis mucosae. However, a few CDP operations have proved the lack of the muscularis mucosae but the existence of heterotopic pancreas tissues in the pylorus of CDP. This article reports a case of CDP complicated with duodenal ulcer in a 67-year-old man. He presented with repeated epigastric pain for 8 years and melena for 6 years, with recurrence for 3 d. He was positive for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) antibody. Gastroendoscopy performed 8 years ago revealed double pylorus, bile reflux gastritis, and duodenal bulbar inflammation. Gastroendoscopy performed 6 years ago revealed double pylorus with a duodenal bulbar ulcer lesion, and pathological examination suggested chronic inflammation in the duodenal bulbar mucosa, accompanied with low grade gland dysplasia. A second gastroendoscopy performed 6 years ago also revealed double pylorus with a duodenal bulbar ulcer (A2 stage). Gastroendoscopy at our hospital revealed double pylorus and pyloric canal inflammation, and pathological examination suggested pyloric canal mucosal inflammation accompanied with erosion and mild intestinal metaplasia. He was then given proton pump inhibitor therapy combined with anti-*H. pylori* therapy, and his symptoms were obviously improved. This case suggests that gastroendoscopy is the most direct and accurate method for the diagnosis of CDP.

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

□同行评议者

李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科; 刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所

Key Words: Congenital double pylorus; Duodenal bulb ulcer; Double pylorus; Acquired double pylorus; Gastroendoscopy

Yuan XY, Huang YQ. Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(28): 4024-4028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4024.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.4024>

摘要

先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)是极其罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部。CDP的幽门由正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层组成, 少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织。本文报道CDP合并十二指肠溃疡1例。患者男, 67岁, 主诉: 反复上腹痛8年, 伴黑便6年, 再发3 d。血幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体(+). 8年前胃镜: 双幽门(double pylorus, DP)、胆汁返流性胃炎、十二指肠球炎。6年前第1次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定。病理回报: 十二指肠球部黏膜慢性炎症, 伴腺体轻度异型增生。6年前第2次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡(A2期)。本次住院胃镜: DP、幽门管炎。病理回报: 幽门管黏膜炎症伴糜烂, 轻度肠化。给予该患者PPI联合抗*H. pylori*治疗, 症状明显改善。本病例提示: 胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法。

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

关键词: 先天性双幽门; 十二指肠溃疡; 双幽门; 后天性双幽门; 胃镜

核心提要: 双幽门(double pylorus, DP)分先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)和后天性双幽门两种。而迄今国内外仅见几例CDP报道。他的幽门管组成包括: 正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层。少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织。胃镜检查是最直接、最准确的诊断方法。

袁晓艳, 黄颖秋. 先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习. *世界华人消化杂志* 2016; 24(28): 4024-4028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4024.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i28.4024>

0 引言

先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)又称幽门重复畸形, 是非常罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部, 2处幽门之间为正常胃黏膜分隔, 可伴有食管及十二指肠重复畸形。迄今国内外仅见几例CDP报道。现报道本溪钢铁(集团)总医院1例CDP并十二指肠溃疡(duodenal bulb ulcer, DU), 以期对临床工作者有所借鉴。

1 病例报告

患者, 男, 67岁, 以“反复上腹痛8年, 伴黑便6年, 再发3 d”为主诉于2014-04入院。8年前患者无明确诱因出现上腹部疼痛, 为胃区持续性疼痛, 伴恶心呕吐胃内容物, 口苦, 完善胃镜诊断“双幽门(double pylorus, DP)、胆汁返流性胃炎”, 抑酸治疗后缓解。平素上腹痛反复发作, 症状时轻时重, 6年前因排黑便, 2次住院复查胃镜诊断“DP、十二指肠球部溃疡”, 抑酸对症治疗好转出院。3 d前患者再发胃区疼痛, 自服气滞胃痛冲剂2 d, 无缓解入院。病来无消瘦, 无黄疸, 无发热, 无咳嗽咳痰, 进食可, 尿量正常。既往史: 否认消化性溃疡病史, 否认非甾体类抗炎药及激素等药物应用史, 否认传染病史, 否认食物及药物过敏史。

入院查体: 双肺呼吸音粗, 闻及少许干鸣音, 心率89次/分, 律齐, 腹软, 剑下轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, 肠鸣音正常。

辅助检查: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体(+), 余血尿便常规及生化离子未见明显异常。8年前胃镜: DP、胆汁返流性胃炎十二指肠球炎。6年前第1次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定, 取病理5块。病理回报: 十二指肠球部黏膜慢性炎症, 伴腺体轻度异型增生。6年前第2次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡(A2期)。本次住院胃镜: DP、幽门管炎, 取病理2块。病理回报: 幽门管黏膜炎症伴糜烂, 轻度肠化。患者8年来4次胃镜检查如图1-4。根据上述资料, 该患者诊断: CDP并DU。予PPI联合抗*H. pylori*治疗, 患者症状缓解。

2 讨论

DP是罕见的消化道疾病, 是幽门畸形中的一种, 指一条连接带将一个幽门分隔成2个幽门, 分

研究前沿

目前关于CDP的形成有3种假说, 但任何一种假说都不足以解释他的发生机制, 该问题有待于进一步研究。

相关报道

1971年Christien等首次描述迄今, 国内外仅见几例CDP报道。双幽门(double pylorus, DP)胃镜检出率约为0.001%-0.400%, 男女发病率约2:1, 目前认为后天性双幽门约占其中90%, 由此可见CDP内镜检出率极低; 也有文献报道DP的胃镜检出率不足0.002%。

创新点

本文结合目前国内外相关文献及本病例特点报道1例极其罕见的CDP伴发十二指肠溃疡(duodenal bulb ulcer, DU)病例。

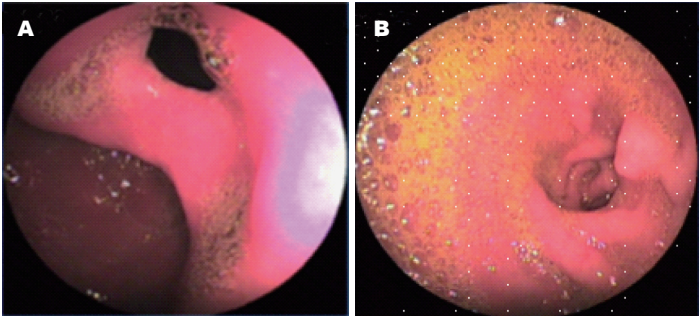


图 1 患者8年前胃镜(2006-02-22). A: 双幽门、胆汁返流性胃炎; B: 十二指肠球炎.

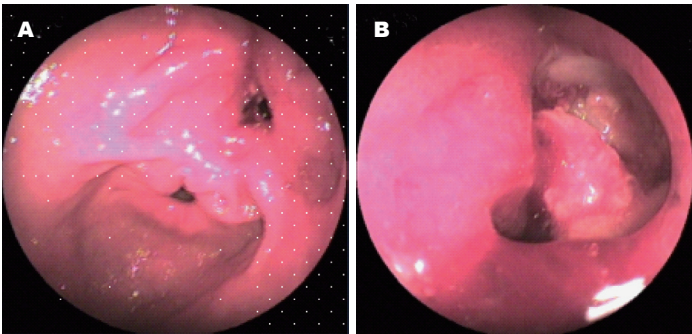


图 2 患者6年前第1次胃镜(2008-02-06). A: 双幽门; B: 十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定(取病理5块).

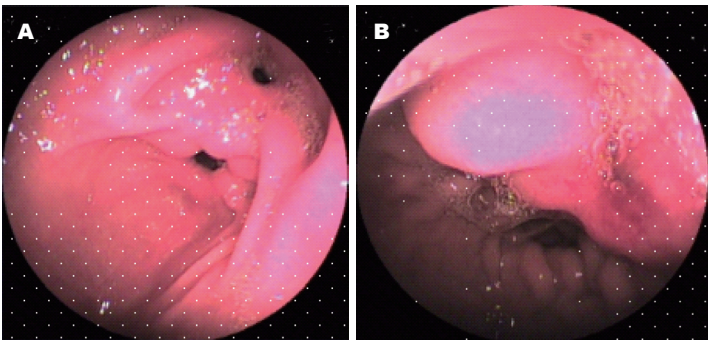


图 3 患者6年前第2次胃镜(2008-09-05). A: 双幽门; B: 十二指肠球部溃疡(A2期).

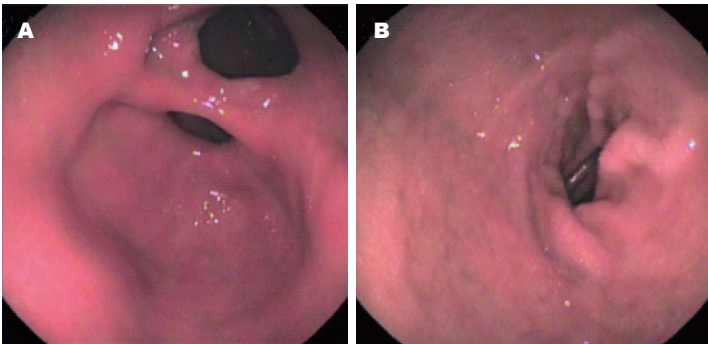


图 4 患者本次住院胃镜(2014-04-15). A: 双幽门、幽门管炎(取病理2块); B: 十二指肠球部.

应用要点

胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法, 上消化道造影也是一种较好的诊断方法. 大多数CDP患者无症状, 无需治疗; 少数有症状CDP患者予对症治疗, 必要时联合抗*H. pylori*治疗, 症状可明显缓解.

CDP和后天性双幽门(acquired double pylorus, ADP)两种. CDP^[1]的幽门管组成包括: 正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层. 少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织^[2]. 1969

年Smith等^[3]首次报道DP病例, 1971年Christien等^[4]首次报道了CDP病例, 迄今国内外仅见几例CDP报道^[5-10]。据报道^[11]DP胃镜检出率约为0.001%-0.400%, 男女发病率约2:1, 目前认为ADP约占其中的90%^[12], 由此可见CDP内镜检出率极低; 也有文献报道^[13]DP的胃镜检出率不足0.002%。

目前关于CDP的形成有3种假说: (1)可能是幽门管腔在胚胎早期的再通失败^[8]; (2)肠管形成初期, 原始肠管内腔上皮暂时性闭塞而发生空泡, 在充实性索状体中相互融合, 形成2次肠管腔。2次肠管腔形成障碍时在幽门处形成分隔, 将1个幽门分成2个, 而成DP^[12]; (3)在原始消化管管腔重建时, 部分腔隙未与主腔连通, 形成管状或球结构, 附于胃或十二指肠^[14]。

CDP与ADP的鉴别点在于形成不同。ADP多为消化性溃疡所致, 是胃窦部到十二指肠球部形成的瘘口, 以原发性胃窦溃疡破入十二指肠球部多见^[15,16], 也曾有报道胃或十二指肠肿瘤引起的胃十二指肠瘘^[17,18]。所以ADP常同时伴溃疡或胃十二指肠瘘的其他征象, 而且ADP的瘘孔由平滑肌形成, 瘘口位置一般位于胃窦小弯侧。

目前认为小儿DP多为先天性发育畸形, 即CDP; 而成人DP除先天性因素外, 还有后天性胃十二指肠瘘导致ADP畸形。

CDP的临床特点: 大部分CDP患者无症状, 少数表现为上腹部不适感、消化道出血等征象。Wetscher等^[6]报道了1例首发上消化道出血行胃镜检查发现CDP合并Dieulafoy的病例。目前CDP和消化道症状间的关系仍不清楚: CDP伴发消化性溃疡, 或许可以解释为继发于DP状态下的幽门功能不良导致胃排空障碍; 另一种解释为消化道症状的存在引起患者重视, 进行了胃镜或上消化道造影检查, 发现了CDP。无症状CDP未行胃镜或上消化道造影检查难以被发现。CDP的实验室检查通常是正常的, 但在消化道出血时会出现贫血和肠源性氮质血症, *H. pylori*检查可为阳性。

胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法。胃镜可以直接通过两个幽门口到达十二指肠球部, 并鉴别是CDP还是ADP, 一般ADP与消化性溃疡同时存在, 胃镜下可在两个幽门管间连接带钳取组织送检病理进一步验证CDP。如果胃黏膜肿胀或被胃内容物覆盖,

胃镜有时会漏诊第2个幽门, 鉴于上消化道造影检查可以观察钡剂通过2个幽门的动态征象, 因此上消化道造影也是一种较好的诊断方法, 但应注意因钡剂易在幽门形成充盈缺损, 而将其中一个幽门误诊为胃息肉、十二指肠球部憩室、巨大黏膜皱襞, 甚至胃癌^[19]。大多数CDP无症状, 无需治疗; 少数有症状CDP患者予对症治疗, 必要时联合抗*H. pylori*治疗, 症状可明显缓解。

本例患者为极其罕见的CDP合并DU, 依据如下: (1)该患者既往无消化性溃疡病史; 无非甾体类抗炎药及激素等药物应用史; (2)先(2006年)发现DP, 后(2008年)合并十二指肠溃疡; (3)内镜下: 2个幽门中间有带状黏膜皱襞, 且幽门边缘规整光滑, 均有括约肌功能, 并相通在十二指肠球部; (4)内镜活检病理证实: 2个幽门管间连接带为胃黏膜组织, 未见平滑肌。

■名词解释

先天性双幽门(CDP): 又称幽门重复畸形, 是极其罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部, 2处幽门之间为正常胃黏膜分隔, 可伴有食管及十二指肠重复畸形。

3 参考文献

- Macpherson RI. Gastrointestinal tract duplications: clinical, pathologic, etiologic, and radiologic considerations. *Radiographics* 1993; 13: 1063-1080 [PMID: 8210590 DOI: 10.1148/radiographics.13.5.8210590]
- Wolters VM, Nikkels PG, Van Der Zee DC, Kramer PP, De Schryver JE, Reijnen IG, Houwen RH. A gastric diverticulum containing pancreatic tissue and presenting as congenital double pylorus: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 89-91 [PMID: 11479415 DOI: 10.1097/00005176-200107000-00017]
- Smith VM, Tuttle KW. Gastroduodenal (pyloric) band. Endoscopic findings and first reported case. *Gastroenterology* 1969; 56: 331-336 [PMID: 5764600]
- Christien G, Branthomme JM, Volny L, Deschamps P, Morice A. [Double pylorus: a congenital malformation]. *Sem Hop* 1971; 47: 1485-1488 [PMID: 4327269]
- Naidoo R, Singh B. Congenital double pylorus. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012: 537697 [PMID: 22924137 DOI: 10.1155/2012/537697]
- Wetscher G, Schwab G, Glaser K, Fend F, Bodner E, Pointner R. Dieulafoy lesion in a congenital double pylorus. *Endoscopy* 1994; 26: 374-375 [PMID: 8076580 DOI: 10.1055/s-2007-1009003]
- Mylonas A, Papazios B, Paraskevas G, Fragos E, Gigis P, Papazios T. Congenital double pyloric ostium in the adult. *Surg Endosc* 2002; 16: 1639 [PMID: 12072995 DOI: 10.1007/s00464-002-4204-7]
- Williams RS, Gilmore IT, Johnson AG. Congenital double pylorus: a case report. *Br J Surg* 1981; 68: 65 [PMID: 7459608 DOI: 10.1002/bjbs.1800680122]
- 吴乾能, 季峰, 厉有名. 胃镜发现双幽门2例. *中国内镜杂志* 2011; 17: 781-782
- 邓平. 先天性双幽门两例报告. *白求恩医科大学学报* 1995; 21: 507
- Wiseman SM, Tan D, Hill HC. Double pylorus: an unusual endoscopic finding. *Endoscopy* 2005; 37:

□ 同行评价

国内外CDP报道不多, 文献报道D P的胃镜检出率不足0.002%。该文报道了1例合并DU的CDP患者, 罕见病例, 分析也比较深入。

- 12 277 [PMID: 15731948 DOI: 10.1055/s-2005-861016]
- 13 周丽雅, 林三仁. 胃疾病. 第1版. 沈阳: 辽宁科学出版社, 2005: 77-78
- 14 Chen QY, Chen Y, Liang J, Du Q, Cai JT, Chen JM. Acquired double pylorus: a case report. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 503-504 [PMID: 22575987 DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60087-X]
- 15 罗文杰, 姚有贵, 邱雄, 罗毅, 阳红, 杨树彩, 张良. 双幽门畸形一例. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 559-559
- 16 Arhan M, Oztas E, Ibis M, Sezgin S, Ozin Y. A rare endoscopic finding: acquired double pylorus. *Surg Endosc* 2010; 24: 244-245 [PMID: 19517171 DOI: 10.1007/s00464-009-0557-5]
- 17 Hu TH, Tai DI, Changchien CS, Chen TY, Chang WC. Double pylorus: report of a longitudinal follow-up in two refractory cases with underlying diseases. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 815-818 [PMID: 7733094]
- 18 Matsuyama E, Nagashima R, Watanabe S, Takahashi T. Endoscopic hemostasis for hemorrhage from gastric cancer complicated by double-channel pylorus. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 679-680 [PMID: 11323608 DOI: 10.1067/mge.2001.113645]
- 19 刘晶晶. 双幽门畸形合并十二指肠球部腺癌一例. *临床内科杂志* 2009; 26: 699
- 20 陈有为, 厉有名. 84例胃双幽门荟萃分析. 杭州: 浙江大学, 2010

编辑: 马亚娟 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》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T₁², V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

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_2 , V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 ≤ 1000 , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: 摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

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://gicasymp.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/>
- 2016-03-04/05
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/>
- 2016-03-09/11
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/>
- 2016-03-10/12
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/>
- 2016-03-16/19
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/>
- 2016-04-13/17
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/>
- 2016-04-16/20
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/>
- 2016-04-30/05-04
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/>
- 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28
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/>
- 2016-06-03/07
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/>
- 2016-06-09/12
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/>
- 2016-06-14/17
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/>
- 2016-06-15/18
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/>
- 2016-09-14/17
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/>
- 2016-09-23/25
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/>
- 2016-10-05/08
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>
- 2016-10-07/11
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/>
- 2016-10-15/19
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/>
- 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16
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/>

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁建华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科、全军肛肠专病中心

丁向春 教授
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

范学工 教授
中南大学湘雅医院感染病科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

郭卉 主任医师
天津中医药大学第一附属医院肝胆科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江学良 教授
济南军区总医院消化科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

刘平 教授
上海中医药大学

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

伦永志 副教授
大连大学医学院

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

志谢

南极星 教授
延边大学药学院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

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

王蔚虹 教授
北京大学第一医院

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

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

邢卉春 教授
首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

徐决 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周晓武 主任医师
解放军空军总医院



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

